



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**“FENILCETONÚRIA CLÁSSICA: O PAPEL DA QUALIDADE DO
CONTROLO DIETÉTICO NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE
VIDA DA POPULAÇÃO ADULTA DIAGNOSTICADA E TRATADA
PRECOCEMENTE.”**

Isaura Berta Dias Alves

Porto, 2010

“Fenilcetonúria Clássica: o papel da Qualidade do Controlo Dietético na avaliação da Qualidade de Vida da população adulta diagnosticada e tratada precocemente.”

“Classic phenylketonuria: the role of the quality of dietary control in the evaluation of quality of life of the diagnosed and early treated adult population”.

Isaura Berta Dias Alves

A investigação foi efectuada no
Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães - Porto, INSA IP

Orientadora

Professora Doutora Flora Correia
Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Co-orientadora

Doutora Carla Carmona
Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CJM), INSA IP;
Unidade de Genética Médica (UME)

**Dissertação de tese apresentada à Faculdade de Ciências da Nutrição e
Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP)
com vista a obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica**

Em Memória de Pedro Nuno Nogueira

*Borboleta que voaste nas asas do tempo,
Levada através da vida para outra dimensão,
Para outro universo, para outra realidade!
Pela magia da alma, transformas-te a essência
Do que nos une, numa recordação serena,
Ausente mas presente no coração,
Guardada para sempre na memória do ser que
És!!!*

Agradecimentos

Este trabalho representa, na minha vida pessoal, mais do que um degrau acima no decurso da vida académica. Aqui estão resumidos 15 anos da minha vida dedicados à fenilcetonúria, e por isso quero agradecer, em primeiro lugar à Ana Sofia, a minha filha de “coração”, que me colocou no caminho da convivência diária com esta problemática de características tão especiais. Agradeço de coração aos meus Pais e Irmão, sempre presentes na minha vida, eles que são o meu porto de abrigo, o meu refúgio, mas também os grandes impulsionadores de muitos desafios. Durante estes 15 anos, uma pessoa especial me tem acompanhado, e dedicado a sua vida aos doentes e suas famílias. Com o seu apoio e dedicação foi possível escrever, formatar e apresentar este trabalho. Muito Obrigada Paula!

Há 15 anos que a APOFEN - Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e Outras Doenças Metabólicas faz parte da minha vida, e eu da vida da Apofen. O espírito de família alargada que nos une e nos caracteriza tem tido um papel muito importante na vida de muitos doentes e suas famílias. Na realização deste estudo foi crucial. Obrigada Rui Barros Silva, Marta Fonseca, Rui Tavarela, Henrique Pereira, Paula Machado, Elisabete Almeida, a todos em conjunto e a cada um em especial, o meu reconhecido agradecimento – Somos uma Família!

A PKU faz parte da minha há cerca de 15 anos, e à 15 anos que conto com o apoio incondicional da Dra. Manuela Almeida. Uma vez mais, durante a realização deste trabalho, demonstrou um enorme carinho e ajuda, apoiando e incentivando, dando dicas sempre tão pertinentes, devido à sua experiência, por tudo só lhe posso dizer - Muito Obrigada!

É com enorme gratidão e reconhecido merecimento que dirijo nestas linhas à Doutora Carla Carmona. O desafio por ela lançado para a realização deste estudo, surgiu como uma lufada de ar fresco num caminhar já pesado! A sua ajuda e conhecimentos, o apoio constante e incentivo, as horas de trabalho dedicadas para que tudo estivesse pronto dentro dos *timings*, foi para mim

muito importante no culminar desta etapa. No entanto, o maior desafio que me lançou, foi quando à 15 anos, na primeira consulta de psicologia da Ana Sofia, me olhou e disse “ Que sequelas poderá já ter esta criança? Não sabemos, só o tempo dirá!”. Hoje ainda não sabemos, o que sabemos é que a criança cresceu, o atraso mental desvaneceu, mas o futuro ainda terá muito para nos revelar.

Um agradecimento muito especial à Professora Doutora Flora Correia, que como na posição de Coordenadora da Mestrado fez sempre todos os esforços para que os nossos resultados fossem bem sucedidos. A mim pessoalmente sempre me encorajou a continuar, a seguir em frente, mesmo quando parecia não haver luz ao fundo do túnel. Os seus telefonemas e emails, chegaram sempre no momento decisivo, para que este trabalho se concluísse. Ao terminar este projecto como sua orientanda, sinto-me lisonjeada e grata – Obrigada Professora por todos estes anos dedicada à nutrição e aos alunos.

Uma palavra aos colegas de mestrado, pelas horas que passamos juntos, na sala de aula e fora dela. Obrigada pela vossa presença.

À Diana e à Manuela, as amigas presentes nas horas difíceis dos últimos tempos, mas também nas horas boas de alegria e companheirismo, obrigada pela vossa ajuda, amigas.

Por último, um agradecimento a todos aqueles que de uma forma directa ou indirecta contribuíram para que este trabalho chegasse ao seu termo.

Um Bem Haja!

Resumo

Introdução: A PKU é uma doença hereditária do metabolismo das proteínas, de que resulta um atraso mental grave, caso não seja tratada atempadamente e de forma adequada. O tratamento convencional consiste numa dieta restrita em Phe. As restrições dietéticas são difíceis de cumprir e os doentes tendem a relaxar a dieta na adolescência e início da idade adulta. A Qualidade de vida é um conceito multidimensional que tem sido utilizado para avaliar os doentes com PKU.

Objectivo: Neste estudo foram avaliadas as implicações que a Qualidade de Controlo Dietético podem ter na Qualidade de Vida dos Indivíduos PKU adultos, rastreados e tratados precocemente.

Material e Métodos: Participaram 32 doentes com PKU a quem foram aplicados dois questionários, um de qualidade de vida o WHOQOL-Bref, e uma Bateria de Socialização BAS-3. Foram avaliadas as relações destes dois questionários com a qualidade do controlo dietético e com o desenvolvimento intelectual global. Fez-se também uma caracterização sócio-demográfica da amostra.

Resultados: Os resultados encontrados mostram que os indivíduos com pior controlo dietético têm uma percepção de qualidade de vida, no *Domínio Geral* do WHOQOL-Bref, mais elevada do que os indivíduos com melhor controlo dietético ($p=0,038$). Na Bateria de Socialização BAS-3, os resultados são consonantes, mostrando que os indivíduos com pior controlo metabólico demonstram menor *Ansiedade Social* ($p=0,016$). Ambos os grupos revelam valores médios mais baixos no domínio *Ambiente*, sendo no domínio *Físico* onde o grupo com melhor controlo dietético revela valores mais altos, e no *domínio Relações Sociais* o grupo com pior controlo metabólico revela valores mais elevados.

Conclusões: Não se verificaram correlações significativas da maioria das escalas e domínios de qualidade de vida com a qualidade de controlo dietético. No entanto, os indivíduos com pior controlo metabólico revelam, melhores índices de qualidade de vida percebida. Esta leitura não deve ser generalizada devido ao reduzido n da amostra e às limitações implícitas dos questionários utilizados.

Palavras-Chave: Fenilcetonúria, Adultos, Qualidade de Vida

Abstract

Introduction: The PKU is an inborn error of amino acid metabolism that results in severe mental retardation if not treated early and appropriately. The traditional treatment consists of a low-phenylalanine diet. The dietary restrictions are difficult to follow and the patients tend to relax the diet in adolescence and beginning of adult life. The quality of life is a multidimensional concept that has been used to evaluate patients with PKU.

Purpose: The aim of this study was to evaluate the implications that the Quality of dietary Control may have in the Quality of Life of early diagnosed and treated adult PKU individuals.

Material and Methods: This study involved 32 PKU patients who answered two questionnaires – one about Quality of Life and the other about Socialisation. The connections between these two questionnaires, and the Quality of Dietary Control and the level of global intellectual development were evaluated in this study. A socio-demographic characterisation of the sample was conducted in this study.

Results: Results show that the individuals with worse dietary control have a higher perception of life, in the item General Domain of WHOQOL-Bref, than the individuals with better dietary control. In the Socialisation Battery BAS-3, the results are in consonance, showing that the individual with worse dietary control suffer less Social Anxiety. Both groups reveal lower medium levels in the Environmental Domain. The group with better dietary control reveals higher levels in the physical domain. The group with worse dietary control reveals higher levels in the Social Relationship.

Conclusion: There were no important correlations between most scales and domains of Quality of Life with the Quality of Dietary Control. However, the individuals with worse dietary control reveal better rates of quality of life as they perceive it. These conclusions shouldn't be generalised due to the reduced *n* and the limitations of these questionnaires.

Keywords: Phenylketonuria, Adults, Quality of Life

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	XII
ÍNDICE DE QUADROS	XIII
ABREVIATURAS	XIV
1. BASES TEÓRICAS: O ESTADO DA ARTE.....	1
1.1. FENILCETONÚRIA	2
1.1.1. DEFINIÇÃO.....	2
1.1.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	3
1.1.3. METABOLISMO DA FENILALANINA	6
1.1.4. CLASSIFICAÇÃO DA FENILCETONÚRIA.....	11
1.1.5. FISIOPATOLOGIA	12
1.1.6. RASTREIO METABÓLICO NEONATAL – O DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PORTUGAL.....	15
1.2. TRATAMENTO	19
1.2.1. PREKUNIL COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA PKU CLÁSSICA.....	20
1.2.2. TERAPIA ENZIMÁTICA – degradação da phe com pal recombinante.....	21
1.2.3. TERAPIA GÉNICA – FUTURA REALIDADE?	22
1.2.4. BH4 E FORMAS DE PKU QUE RESPONDEM AO TRATAMENTO.....	22
1.2.5. TRATAMENTO DIETÉTICO	23
1.3. QUALIDADE DE VIDA	29
1.3.1. CONCEITO BASE E PERSPECTIVA HISTÓRICA	29
1.3.2. DEFINIÇÃO E CONCEITO DE “QUALIDADE DE VIDA” E CONCEITOS AFINS.....	34
1.3.3. MÉTODO WHOQOL	43
1.3.4. SOCIALIZAÇÃO.....	47
1.3.5. A AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE DESENVOLVIMENTO GLOBAL	49
2. OBJECTIVOS	51
2.1. OBJECTIVOS.....	52
3. MATERIAL E MÉTODOS	54
3.1. PROCEDIMENTOS DE INVESTIGAÇÃO	55
3.2. MATERIAIS	56
3.2.1. WHOQOL-Bref.....	56
3.2.2. A BATERIA DE SOCIALIZAÇÃO (AUTO-AVALIAÇÃO): BAS-3.....	57
3.2.3. O NÍVEL INTELECTUAL	61
3.3. PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	63
3.4. CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA	64

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
4.1. RESULTADOS	71
4.2. DISCUSSÃO	78
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
6. BIBLIOGRAFIA	90

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Asbjorn Fölling	3
Figura 2 Horst Bickel	4
Figura 3 Robert Guthrie	5
Figura 4 Vias metabólicas para a conversão da L-Phe	8
Figura 5 Sistema de hidroxilação hepático da Phe	9
Figura 6 Representação dos domínios que compõem um monómero da enzima PAH	10
Figura 7 As três hidroxilases de aminoácidos aromáticos, fenilalanina, tirosina e triptofano, e ainda DHPR	10
Figura 8 Distribuição da amostra em função da zona geográfica	65
Figura 9 Escolaridade	66
Figura 10 Classificação das profissões	67

ÍNDICE DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1	Mecanismos possíveis de patogenia na PKU. 13
Quadro 2	Recomendações nutricionais para o tratamento da PKU 24
Quadro 3	Estrutura do WHOQOL-Bref: Domínios e Facetas 46
Quadro 4	Base conceptual da Bateria de Socialização (BAS-3) 59
Quadro 5	Estudo de fidelidade da BAS-3 60
Quadro 6	Lista dos subtestes que constituem as subescalas Verbal e de Realização da WAIS-III 62
Quadro 7	Classificação fenotípica definida pela Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce a partir dos valores de Phe ao rastreio 68
Quadro 8	Classificação fenotípica da mostra 68
Quadro 9	Análise descritiva das variáveis 69
Quadro 10	Pontuação da Média Global do Quociente Intelectual e da Qualidade do Controlo dietético 71
Quadro 11	Pontuações das Médias de QI e QCD no BAS-3 72
Quadro 12	Resultados do teste <i>t</i> para a comparação entre médias das escalas do BAS-3 face à Qualidade do Controlo Dietético 73
Quadro 13	ANOVA para o BAS-3 em função do Quociente Intelectual 73
Quadro 14	Pontuações das Médias de QI e QCD no WHOQOL-Bref 74
Quadro 15	Resultados do teste <i>t</i> para a comparação entre médias das escalas do WHOQOL-Bref face a QCD 75
Quadro 16	ANOVA para o WHOQOL-Bref em função do QI 75
Quadro 17	Análise das relações entre o QI, a QCD com o BAS-3 76
Quadro 18	Análise das relações entre o QI, a QCD com WHOQOL-Bref 77

ABREVIATURAS

a.a. – Aminoácidos

Ala – Alanina (*Alanine*)

Arg – Arginina (*Arginine*)

BH₄ – Tetrahidrobiopterina (*Tetrahydrobiopterin*)

DHPR – Dihidropteridina Reductase (*Dihydropteridine Reductase*)

CGM – Centro de Genética Médica

DNA – Ácido Desoxirribonucleico (*Desoxyribonucleic Acid*)

HFA – Hiperfenilalaninemia (*Hyperphenylalaninemia*)

HRQOL – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

LNAA's – *Large Neutral Amino Acids*

PAH – Fenilalanina Hidroxilase (*Phenylalanina Hydroxylase*)

PAL – *Phenylalanine Ammonia Lyase*

Phe – Fenilalanina (*Phenylalanine*)

PKU – Fenilcetonúria (*Phenylketonuria*)

QDC – Qualidade Controlo Dietético

QI – Quociente Intelectual (*Intelligence Quocient*)

QOL – Qualidade de vida (*Quality of Life*)

SNC – Sistema Nervoso Central

Trp – Triptofano (*Tryptophan*)

TrpOH – Triptofano Hidroxilase (*Tryptophane Hydroxylase*)

Tyr – Tirosina (*Tyrosine*)

TyrOH – Tirosina Hidroxilase (*Tyrosine Hydroxylase*)

WHOQOL - *World Health Organization Quality of Life*

1. BASES TEÓRICAS: O ESTADO DA ARTE

1.1. FENILCETONÚRIA

1.1.1. DEFINIÇÃO

A Fenilcetonúria (PKU; OMIM # 261600) é uma doença hereditária do metabolismo das proteínas, de transmissão autossómica recessiva, que se caracteriza por uma hiperfenilalaninemia (HFA), referindo-se a um fenótipo no qual existe um aumento persistente da concentração plasmática de fenilalanina (Phe) causada por defeitos na hidroxilação hepática deste aminoácido (a.a.) [1,2].

A HFA surge, quando as concentrações plasmáticas de Phe passam os níveis normais de (0,6 - 1,7 mg/dL) [2,3] ou (1,3 - 2,0 mg/dL) [2,4], ou quando a relação fenilalanina/tirosina (Phe/Tyr) é superior ou igual a 3. A HFA é o resultado de um defeito no metabolismo responsável pela hidroxilação do a.a. Phe. Em aproximadamente 98% dos casos, a HFA é consequência do défice hepático da fenilalanina hidroxilase (PAH) (fenilalanina-4-monoxigenase, PAH; E.C. 1.14.16.1), codificada pelo gene *PAH*, localizado no cromossoma 12 (12q23.2) [2,3], embora também possam ocorrer defeitos no seu cofactor, a tetrahydrobiopterina (BH₄) [2,5]. Normalmente, os indivíduos afectados são heterozigóticos compostos por diferentes mutações, o que, em parte, explica a grande variabilidade genética e o correspondente espectro fenotípico [5].

A PKU foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como factor etiológico de atraso mental, e o tratamento com restrição em Phe foi iniciado em 1953 por Horst Bickel [2,6].

1.1.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

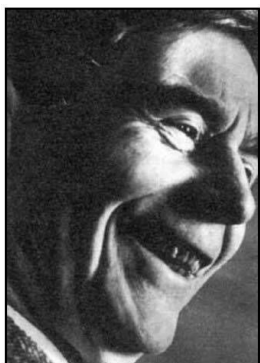


Figura 1 - Asbjorn Fölling

O Dr. Asbjörn Fölling (23-8-1888 a 24-1-1973) (Fig.1), norueguês, médico e bioquímico da Faculdade de Medicina de Oslo, foi o primeiro a descobrir a fenilcetonúria, descrevendo-a como uma alteração do metabolismo da Phe, causando atraso mental, que designou por *embecillitas phenylpyruvic* ^[2,7].

A mãe de duas crianças com 4 e 7 anos, respectivamente, após ter obtido uma resposta satisfatória sobre o atraso mental e o odor corporal estranho apresentado pelos seus filhos, levou uma amostra de urina ao laboratório do Dr. Fölling ^[7].

Depois da realização de alguns testes, o Dr. Fölling comprovou que ambas as amostras continham uma substância que não era encontrada nas urinas normais, o ácido fenilpirúvico, responsável pelo tal odor anormal ^[7].

Após a identificação desta substância, o médico decidiu procurá-la em algumas centenas de amostras de urina de doentes com diversos tipos de atraso mental, e encontrou mais doentes cuja a urina apresentava a mesma reacção. Quatro destes doentes eram da mesma família, o que sugeria que a doença fosse de origem genética. Segundo os dados que obteve, Asbjörn Fölling descreveu a doença como, sendo, uma alteração metabólica hereditária, dando-lhe a designação de “oligofrenia fenilpirúvica” ^[7,8]. Na sequência da sua investigação, relacionou o atraso mental com um erro congénito do metabolismo, conceito que tinha caído no esquecimento desde a sua descrição por Sir Archibald Garrod em 1909 ^[9].

Em 1935, Penrose observou que a doença era transmitida de forma autossómica recessiva. Em 1937, Penrose e Quastel renomearam-na de fenilcetonúria (em inglês, Phenylketonuria - PKU), sendo este, ainda hoje, o nome mais comumente usado ^[10,11].

Em 1953, Jervis, o primeiro médico dos EUA a estudar a fenilcetonúria, conseguiu demonstrar que a actividade hepática da PAH era deficiente em pacientes fenilcetonúricos ^[11].



Figura 2 - Horst Bickel

Em 1953, Bickel (Fig.2) foi o responsável pela primeira criança a quem excluiu da alimentação a ingestão de fenilalanina. Este concluiu que a dieta produzia uma marcada redução na concentração plasmática de fenilalanina e melhorias no comportamento dos pacientes. Descreveu assim, a primeira possibilidade de tratamento através da restrição da Phe na dieta, sendo esta, ainda hoje, a base da intervenção na PKU ^[2,6].

Nos anos seguintes, realizaram-se vários estudos que comprovaram igualmente a eficácia da dieta na prevenção do atraso mental dos fenilcetonúricos ^[6].

Em 1961, foi criado o teste de inibição bacteriana de Guthrie em sangue colhido em papel de filtro, com o objectivo de rastrear o teor plasmático de fenilalanina. Este teste possibilitou a realização de programas de rastreio neonatal da PKU, facultando o diagnóstico precoce da doença e o respectivo tratamento. Permitiu assim prevenir o atraso mental dos doentes fenilcetonúricos com a aplicação da restrição dietética de Phe desde os primeiros dias de vida ^[12].

Nos anos 70, os programas de rastreio eram já rotina na maioria dos países desenvolvidos. Em 1969, Tada identificou os primeiros doentes com HFA-dependente de tetrahydrobiopterina (BH₄) ^[13]. Em 1973, foi revelado por Smith uma nova forma de fenilcetonúria, HPA maligna, quando observou três crianças com “PKU”, mas com um percurso atípico ^[14]. A descoberta desta nova forma de fenilcetonúria revelou alterações na síntese ou regeneração da tetrahydrobiopterina, cofactor necessário para a actividade da fenilalanina hidroxilase. Apesar do diagnóstico precoce e do tratamento com dieta pobre

em Phe, estes doentes desenvolveram sintomas neurológicos progressivos e morreram muito cedo ^[14].

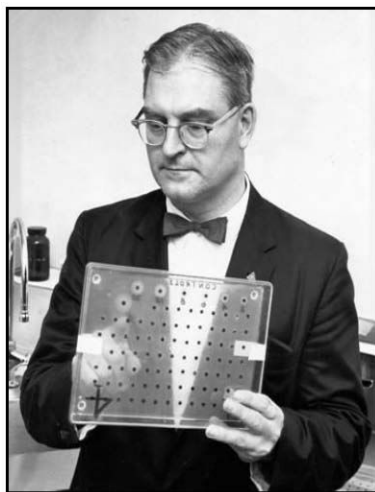


Figura 3 - Robert Guthrie

Em 1983, o gene que codifica a enzima fenilalanina-hidroxilase foi localizado por Woo no cromossoma 12 ^[15]. O seu isolamento e clonagem permitiram o conhecimento e compreensão da função da fenilalanina hidroxilase, e a relação das primeiras mutações com a actividade enzimática. Existem mais de 400 mutações descritas, que podem originar vários graus de severidade da fenilcetonúria ^[16]. Konecki obteve, mais tarde, a sequência genómica completa do gene codificante da enzima fenilalanina hidroxilase ^[17].

Estes factos demonstram a heterogeneidade clínica e bioquímica no défice de PAH. O uso de cDNA da PAH permitiu a implementação da análise de haplótipos por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Este sistema de análise de haplótipos ajuda à determinação de alelos de PAH mutados na maioria das famílias, e é a base para a análise de mutações no *locus* da PAH ^[17]. As elevadas taxas de mutação, a recombinação dos alelos PKU através da selecção nas proximidades do *locus*, o efeito fundador, a deriva genética e a selecção natural de heterozigóticos PKU têm sido considerados como mecanismos possíveis para a elevada incidência de PKU observada ^[18,19].

Actualmente, quase 80 anos após Asbjörn Fölling ter isolado o ácido fenilpirúvico a partir de urina das crianças, e mais de 50 anos após Bickel ^[20] ter iniciado o tratamento dietético com restrição de Phe, o rastreio neonatal está estabelecido em quase todos os países industrializados. Este rastreio foi possível, após se ter introduzido um método simples e sensível de rastreio em massa para a determinação semi-quantitativa de Phe a partir de uma gota de sangue colhida em papel de filtro ^[21].

A implementação do rastreio populacional permitiu também descobrir que nem

todas as hiperfenilalaninemias eram causadas por défice de actividade da PAH, pois algumas eram provocadas por défices na síntese ou na regeneração do cofactor BH₄ [22].

Finalmente, nos anos 90, iniciaram-se os ensaios de expressão *in vitro* de inúmeros alelos do gene da PAH, cristalizando e visualizando vários domínios desta enzima humana e realizando-se os primeiros estudos de terapia génica [23].

Está estabelecido que o diagnóstico e o início de tratamento precoces resultam num desenvolvimento intelectual normal [24], e que há uma relação inversa entre o Quociente Intelectual (QI) da criança e a idade de início do tratamento [25].

Os avanços na compreensão molecular abriram outras perspectivas para o desenvolvimento de novas terapias para a doença. No entanto, e apesar da evolução dos conhecimentos, a descoberta da PKU ficará para sempre ligada a uma mãe inconformada com a doença dos seus filhos e a um médico dedicado à profissão e, principalmente, à investigação.

1.1.3. METABOLISMO DA FENILALANINA

A Phe é um a.a. essencial que entra na composição das proteínas.

Em 1947, Jervis observou que a administração de Phe a indivíduos normais levava a um aumento imediato de tirosina (Tyr) no sangue, aumento esse não observado em doentes com PKU, demonstrando assim a existência da via normal do metabolismo da Phe e do défice metabólico na PKU. Mais tarde, verificou que o tecido hepático dos indivíduos normais cataliza a conversão de Phe em Tyr *in vitro*, enquanto os estudos no fígado de doentes com PKU demonstravam a inexistência de actividade [11].

O organismo humano possui três vias de metabolização da Phe: a hidroxilação, a transaminação e a descarboxilação (Fig. 4). Em condições normais, a

conversão de Phe em Tyr é a principal via metabólica deste a.a. ^[26], enquanto a sua conversão noutros compostos constitui apenas uma alternativa menos significativa.

A reacção inicial da via alternativa mais importante é a transaminação da L-Phe, para a formação de fenilpiruvato; esta e a transformação metabólica subsequente estão restritas à cadeia lateral de alanina (Ala) da molécula. A expressão da via de transaminação apenas se torna funcionalmente significativa, quando a via principal do catabolismo da Phe está bloqueada e a concentração de Phe está muito elevada ^[27].

A metabolização da Phe pelas vias alternativas influencia o fenótipo metabólico na PKU, e indivíduos com genótipos PAH idênticos podem ter diferentes taxas de eliminação de metabolitos secundários ^[28].

A descarboxilação de Phe a feniletilamina (Fig.4) não é uma via importante de eliminação do excesso de Phe nos seres humanos. Os inibidores da monoamina oxidase, que bloqueiam o metabolismo adicional da feniletilamina, têm pouca influência a este nível ^[29].

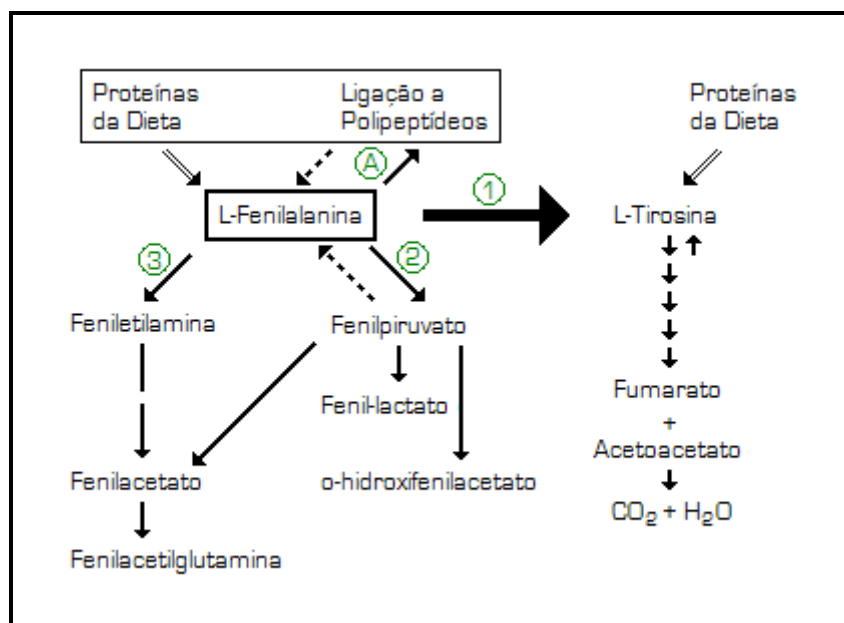


Figura 4 - Vias metabólicas para a conversão da L-Phe:

- 1 - Hidroxilação a Tyr (reação catalizada pela PAH, seguida de oxidação);
- 2 - Transaminação;
- 3 - Descarboxilação;
- A - Incorporação em *pools* de ligações (polipéptidos).

A via mais importante e determinante da homeostase é a reação de hidroxilação, da qual é importante conhecer os componentes normais, de modo a uma melhor compreensão dos fenótipos associados à HFA.

A reação de hidroxilação da Phe é um passo obrigatório e limitante na via catabólica, que leva à oxidação completa da Phe em CO₂ e água [30]. Os produtos cetogénicos (ex.: acetoacetato) e gluconeogénicos (ex.: fumarato) do catabolismo da Phe contribuem para as *pools* de metabolitos de dois carbonos e de glucose do organismo. Por sua vez, os substratos gluconeogénicos têm uma importância elevada no desenvolvimento e funcionamento do cérebro, devido à sua dependência parcial no fornecimento periférico de glucose.

A hidroxilação da Phe tem ainda outro papel importante no metabolismo dos mamíferos: fornece ao organismo uma fonte endógena do a.a. não-essencial Tyr (Fig. 5). Quando a hidroxilação é deficiente, a Tyr torna-se um a.a. essencial [3].

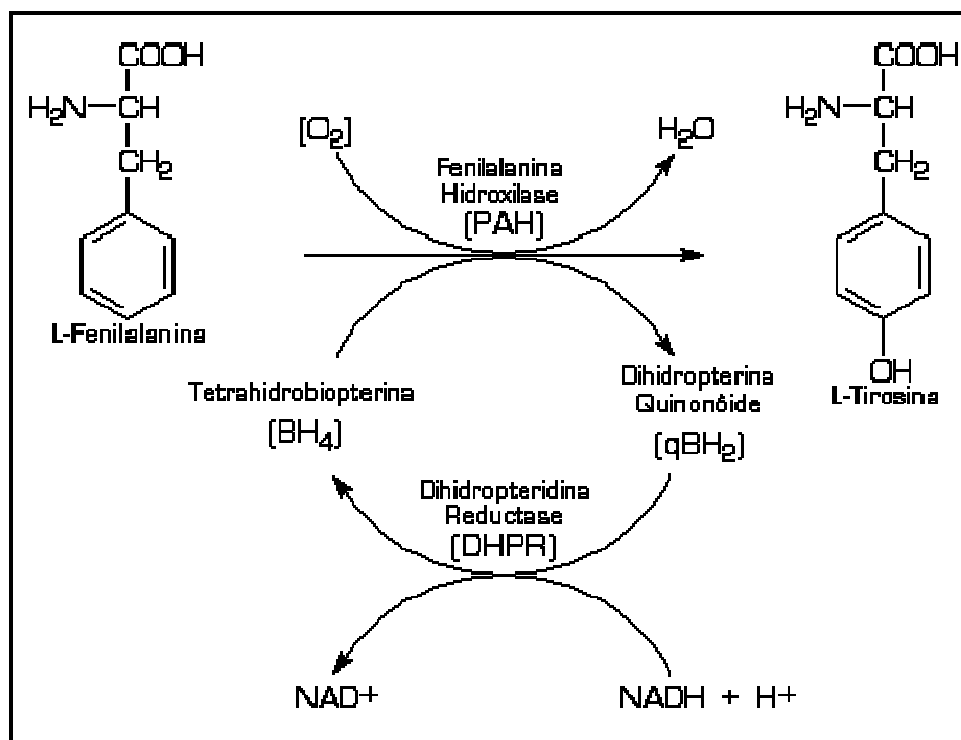
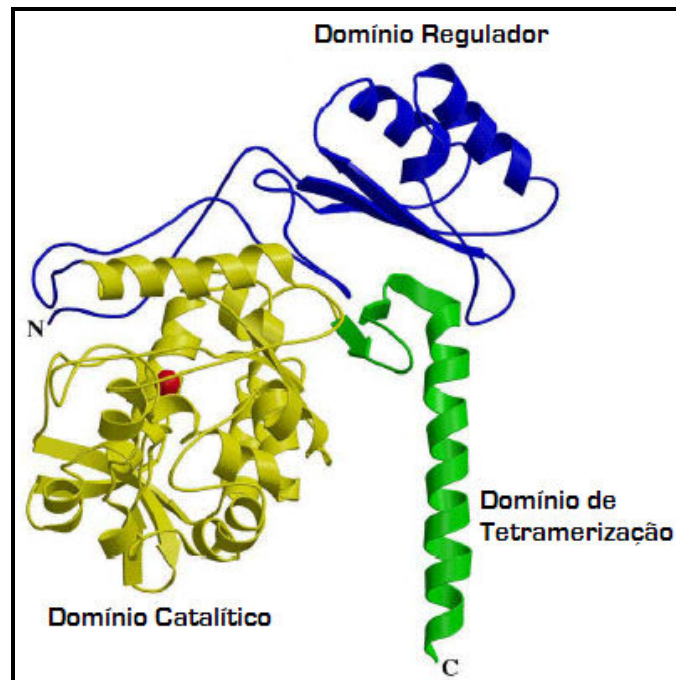


Figura 5 - Sistema de hidroxilação hepático da Phe.

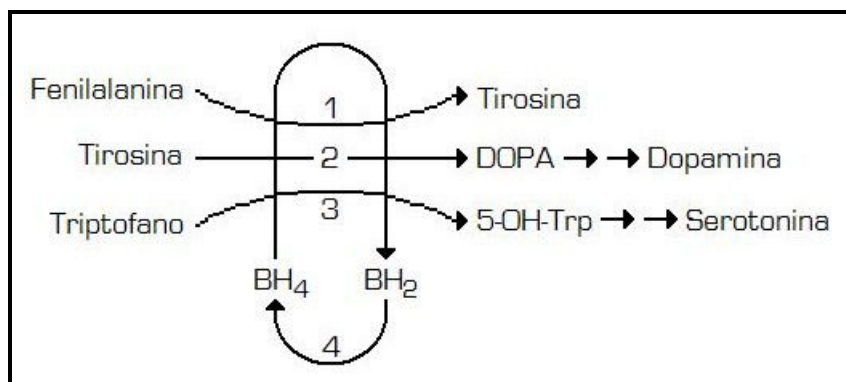
A PAH activa é um tetrâmero. A enzima liga-se a um átomo de ferro, tal como acontece com a hemoglobina. De um modo semelhante à hemoglobina, o átomo de ferro na PAH liga-se ao oxigénio, o que é necessário para a formação de Tyr. A PAH possui 3 domínios: o regulador, o catalítico (uma região que cataliza a formação de Tyr) e o de tetramerização (Fig. 6). A Phe liga-se à região reguladora. Assim, quando a concentração deste a.a. é elevada, há grandes quantidades de Phe a ligarem-se a esta região e a actividade enzimática aumenta. Quando a concentração de a.a. é baixa, a actividade enzimática é igualmente baixa ^[31].



(retirado de Erlandsen e Stevens, 1999).

Figura 6 - Representação dos domínios que compõem um monómero da enzima PAH

A BH_4 é, também, um factor essencial para a hidroxilação de outros substratos, nomeadamente da Tyr a L-dopa, que subsequentemente origina dopamina, e para a hidroxilação do triptofano (Trp) a 5-hidroxitriptofano, necessário para a síntese de serotonina (Fig. 7) ^[32].



(retirado de Güttler e Lou, 1990).

Figura 7 - As três hidroxilases de aminoácidos aromáticos, fenilalanina, tirosina e triptofano, e ainda DHPR.

- 1 - Fenilalanina Hidroxilase (PAH);
- 2 - Tirosina Hidroxilase (TyrOH);
- 3 - Triptofano Hidroxilase (TrpOH);
- 4 - Dihidropteridina Redutase (DHPR).

Nota: Todas necessitam do cofactor tetrahydrobiopterina (BH_4)

A Phe é um inibidor competitivo destas hidroxilases, que são as primeiras enzimas e catalizam passos limitantes da síntese de dopamina e serotonina [2,6,26,33,34]. A acumulação de Phe no organismo aumenta a transaminação a fenilpiruvato, a descarboxilação da Phe e a formação de fenil-lactato e fenilacetilglutamina. A orto-hidroxilação não é afectada e há síntese de grandes quantidades de orto-hidroxifenilmetabolitos. Somente a para-hidroxilação é afectada.

Assim, qualquer defeito que interfira no sistema de hidroxilação, seja uma diminuição da actividade da PAH, da DHPR ou défices na biossíntese da BH₄, causa uma hiperfenilalaninemia persistente, já que este sistema é o principal determinante da homeostasia da Phe humana. No entanto, a principal causa da hiperfenilalaninemia é o défice de actividade da PAH, sendo responsável por 98% dos casos diagnosticados, enquanto que os restantes 2% são provocados por erros quer da síntese de BH₄, quer da sua regeneração por défice da DHPR [35].

1.1.4. CLASSIFICAÇÃO DA FENILCETONÚRIA

A hiperfenilalaninemia causada por mutações no gene que codifica a PAH apresenta um vasto espectro de fenótipos metabólicos, devido à possível combinação de um elevado número de mutações alélicas. A classificação é, assim, arbitrária e baseia-se nas concentrações plasmáticas de Phe na altura do diagnóstico neonatal, e, também, na tolerância diária a este a.a., ou seja, na quantidade de Phe da dieta capaz de manter as concentrações plasmáticas do a.a. dentro do intervalo de 2 a 6mg/dL [1,2,5,22].

A forma grave, ou PKU Clássica, não tratada, causa atrasos mentais e de desenvolvimento graves, que começam a manifestar-se, em geral, a partir dos primeiros meses de vida. As concentrações plasmáticas de Phe no diagnóstico são superiores a 20 mg/dL (1200 µmol/dL) e a tolerância de Phe é inferior a 350 mg/dia. A actividade enzimática residual de PAH é praticamente indetectável [36].

As variantes moderadas de PKU (valores de Phe ao diagnóstico entre 6 e 20 mg/dL (360 e 1200 μ mol/dL) requerem também tratamento, mas dietas menos restritas em Phe. A actividade enzimática residual é inferior a 10% do valor normal ^[36].

A hiperfenilalaninemia moderada (HFA) é uma forma benigna, clínica e bioquimicamente, com concentrações plasmáticas de Phe inferiores a 6 mg/dL (360 μ mol/dL). É causada pelo défice parcial da actividade enzimática (actividade residual de 10-35% do valor normal), o que determina que esta condição tem um tratamento dietético bastante liberal. Estas formas moderadas são relativamente frequentes nos países do Norte da Europa e na América ^[36].

As hiperfenilalaninemias causadas por défice da síntese de BH₄ ou por défice de actividade enzimática de dihidropteridina redutase (DHPR), a enzima que regenera o cofactor, causam um aumento moderado, mas variável, da concentração plasmática de Phe. No entanto, como a BH₄ actua também como cofactor da tirosina hidroxilase e da triptofano hidroxilase, enzimas essenciais na síntese de neurotransmissores (catecolaminas e serotonina), os defeitos relacionados com o metabolismo da BH₄ causam uma deterioração progressiva e inclusivamente a morte, sendo por isso denominadas frequentemente por hiperfenilalaninemias malignas ou letais ^[36]. Os primeiros casos de défice de BH₄ foram identificados, como se referiu, em 1969 ^[13]. Dois indivíduos com HFA moderada foram descritos na altura como “uma variante genética de PKU”, mas mais tarde foi caracterizada como défice de DHPR ^[37].

A hiperfenilalaninemia pode, também, ser transitória (nos prematuros ou nos recém-nascidos e nos filhos de mães fenilcetonúricas), secundária (associada à tirosinemia hereditária) e ainda adquirida (por infecções ou estados inflamatórios, insuficiência renal crónica, insuficiência hepática e tratamento com metotrexato ou outras drogas como o antifolato, que inibem a DHPR) ^[36].

1.1.5. FISIOPATOLOGIA

O principal efeito clínico associado à hiperfenilalaninemia é uma alteração do desenvolvimento e funções cerebrais.

As observações fisiopatológicas associadas ao défice de PAH podem ser divididas em 2 tipos ^[22]:

- ✓ as que reflectem defeitos irreversíveis no cérebro em desenvolvimento (ex.: atraso mental);
- ✓ as que, aparentemente, são prejudiciais para o cérebro, mas que são efeitos reversíveis (ex.: alterações neurofisiológicas e comportamentais por interrupção da dieta).

A indução da hiperfenilalaninemia em ratas resulta num distúrbio generalizado do transporte e distribuição de a.a.'s no cérebro, com consequente alteração da síntese de proteínas cerebrais. A síntese descoordenada de proteínas e de lípidos pode afectar a mielinização e a proliferação dendrítica ^[26, 38, 39, 40].

Foram propostas muitas hipóteses sobre os mecanismos causadores da neurotoxicidade na PKU ^[41], já que não se produzem metabolitos “anormais” na PKU, mas apenas metabolitos normais em concentrações alteradas ^[1] (Quadro 1).

Quadro 1 - Mecanismos possíveis de patogenia na PKU

-
- a . Toxicidade das elevadas concentrações plasmáticas de Phe
 - b . Efeito da Phe nos processos de transporte e distribuição dos metabolitos cerebrais
 - c . Efeito da Phe nos processos neuroquímicos
 - d . Deficiência cerebral de tirosina
 - e . Neurotoxicidade dos metabolitos de Phe
 - f . Stress oxidativo

Postulou-se que a neurotoxicidade poderia dever-se, em parte, à elevada concentração de Phe, que partilha o sistema de transporte com outros a.a.'s

neutros, o que dificulta a passagem dos mesmos através das membranas celulares e da barreira hematoencefálica. Os desequilíbrios plasmáticos e intracelulares resultantes provocam a formação de proteínas anormais, que implicam uma proliferação dendrítica e mielinização defeituosas ^[1].

Alguns autores colocam a hipótese da hipotirosinemia ser responsável por todos os problemas neurológicos na PKU ^[42]. Especulou-se muito sobre a deficiência relativa de Tyr, que nestes doentes se torna num a.a. essencial, por a sua biossíntese estar total ou parcialmente afectada. Desde que as dietas especiais para PKU foram suplementadas com este a.a., observaram-se flutuações significativas nas concentrações plasmáticas de Tyr ao longo do dia, só se tornando deficiente após jejum prolongado ^[43].

No entanto, a Tyr e o Trp são a.a.'s neutros, cujo transporte através da barreira hematoencefálica é afectado pela elevada concentração de Phe. O facto de a Tyr e o Trp serem precursores de neurotransmissores, determina que o défice relativo a estes a.a.'s se traduza numa redução da síntese de serotonina, dopamina e norepinefrina, devido, não só à diminuição da concentração intraneuronal de substratos, mas também à inibição competitiva da hidroxilação da Tyr e do Trp, que partilham o mesmo cofactor, a tetrahidrobiopterina ^[44].

Há também a hipótese de os metabolitos de Phe em elevada quantidade serem neurotóxicos, contribuindo para a patofisiologia da PKU, sendo aparentemente o componente mais tóxico o ácido fenilacético ^[45].

Deve-se ter em conta que existe uma variação inter-individual, que para concentrações plasmáticas de Phe semelhantes, origina percursos neurológicos diferentes. É possível que as concentrações cerebrais de Phe sejam diferentes das plasmáticas e, daí, os danos cerebrais serem distintos. De futuro, o controlo da PKU passará possivelmente por um melhor conhecimento das concentrações cerebrais de Phe ^[36].

O aumento do *stress* oxidativo nos doentes com PKU submetidos a dieta restritiva pode ter um papel importante nos danos neuronais. A partir de

estudos já realizados, pode-se colocar a hipótese da existência de uma possível diminuição da actividade do sistema de defesa anti-oxidante ^[46] e de um défice em ubiquinona-10 (Q₁₀) nos doentes com PKU submetidos a uma dieta pobre em Phe ^[47]. Neste modelo, o défice de Tyr (percursor da Q₁₀) poderia ter um papel crucial, assim como também a inibição das enzimas implicadas na biossíntese de ubiquinona pelas concentrações elevadas de Phe. A disfunção do sistema nervoso central (SNC) está provavelmente relacionada com as concentrações plasmáticas ligeiramente elevadas de Phe, com a diminuição dos níveis de neurotransmissores e, possivelmente, com erros no sistema de defesa anti-oxidante (com acumulação de radicais livres formados) ^[36].

Estes dados evidenciam os efeitos devastadores óbvios da hiperfenilalaninemia elevada persistente e que, apesar do progresso no conhecimento da fisiopatologia dos danos cerebrais na PKU, o mecanismo exacto responsável pelos danos neuronais continua pouco esclarecido ^[36].

1.1.6. RASTREIO METABÓLICO NEONATAL – O DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PORTUGAL

Actualmente, o rastreio da PKU em Portugal, é feito nos primeiros dias de vida, numa fase pré-sintomática.

O diagnóstico da PKU é normalmente baseado na detecção de níveis elevados de Phe no plasma, obtidos no decurso de uma dieta normal, e de um resultado positivo no diagnóstico precoce ^[48].

Ao longo dos últimos 42 anos, desde que Guthrie demonstrou que a Phe não se alterava em sangue colhido em papel de filtro, possibilitando o rastreio neonatal sistemático, vários métodos foram usados no rastreio da PKU:

- 1. Ensaio de Inibição Bacteriana de Guthrie** – um método baseado no crescimento bacteriano diferencial do *Bacillus subtilis* num meio de cultura específico em presença de Phe contida em discos de sangue;

os resultados obtidos são semi-quantitativos e sujeitos a interferências pela presença de antibióticos na amostra de sangue. Um resultado positivo no teste de Guthrie (BIA) para Phe necessita de uma repetição e confirmação por análise quantitativa;

2. **Cromatografia** (em papel, em camada fina, líquida de troca iônica) – a cromatografia em papel e em camada fina são métodos semi-quantitativos, enquanto que a cromatografia líquida de troca iônica é o método de referência para a quantificação da Phe.
3. **Método Fluorimétrico** – método de doseamento de Phe que utiliza como marcador fluorescente a ninidrina; é um teste quantitativo e semi-automatizado, que apresenta menos resultados falsos positivos que o BIA;
4. **Método Enzimático (Quantase®)** – este método de doseamento utiliza a enzima fenilalanina desidrogenase (EC 1.4.1) que cataliza a desaminação oxidativa da Phe em fenilpiruvato e amônia; é uma técnica específica, sensível e apresenta um reduzido número de falsos positivos;
5. **Espectrometria de Massa** – tem os mesmos benefícios que o método enzimático, mas também pode medir a concentração de Tyr, cujo valor obtido pode ser importante na interpretação da concentração de Phe. Para além disso, este método pode identificar outras inúmeras doenças metabólicas na mesma amostra (NIH Consensus Development Conference Statement, 2000) ^[49];

Em todos os recém-nascidos com HFA (Phe no plasma > 3,5 mg/dL) é necessário excluir a existência de um déficit de BH₄ ^[50].

O protocolo sugerido para estudo destas formas é o seguinte:

1. Análise de pteridinas na urina;

2. Medição da actividade da DHPR no sangue recolhido num cartão de Guthrie;
3. Análise de Phe e de Tyr no soro ou no plasma antes e depois da prova com BH₄ (se possível).

Os dois primeiros testes são essenciais e permitem a diferenciação entre todas as variantes com défice de BH₄. Com algumas limitações (défice de DHPR), a sobrecarga com BH₄ é uma ferramenta de diagnóstico adicional útil para a discriminação rápida entre a PKU clássica e as variantes biopterinas. Este teste é também útil para a identificação dos défices de PAH que respondem à BH₄, recentemente descritos ^[48].

O rastreio neonatal da PKU a partir de amostras de urina iniciou-se em Portugal em 1972 ^[51,52]. Em 1979, e por iniciativa do Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, esse rastreio passou a ser feito a partir de sangue colhido em papel de filtro (Macherey-Nagel), de uma forma organizada e sistemática ^[51,52]. Dois anos mais tarde, inicia-se o rastreio simultâneo do Hipotiroidismo Congénito, o primeiro alargamento do rastreio neonatal [52].

As colheitas são efectuadas nos Centros de Saúde normalmente entre o 3º e o 6º dia de vida, sendo em média efectuadas ao 4º dia de vida do bebé. As fichas são enviadas à Unidade de Rastreio Neonatal, onde são processadas as análises, informatizados os resultados e arquivadas as amostras. Na mesma amostra de sangue (colhida em papel de filtro), para além do doseamento de Phe, é também efectuada a determinação da actividade da DHPR ^[51,52,53,54,55].

Desde o início do Programa até ao final de 1992, o rastreio foi efectuado através do teste microbiológico de Guthrie ^[6]. Dado tratar-se de um método semi-quantitativo, os casos suspeitos (Phe ≥ 4 mg/dL) eram sempre confirmados por cromatografia líquida de troca iónica (*LKB®-Alfa Plus-Pharmacia*), método também utilizado para controlo da Phe nos doentes em tratamento.

Em 1993, o teste de Guthrie foi substituído por um método fluorimétrico quantitativo (*Labsystems®*).

No ano de 1996, houve uma nova substituição do método utilizado para o rastreio da PKU, passando a ser usado o método enzimático (*Quantase®*). Desde 2005, o rastreio está a ser realizado por *Tandem Mass* (MS/MS) espectrometria de massa em “*Tandem*”, sendo este, o único método de rastreio da doença em Portugal ^[55].

As análises são efectuadas em *single* e todos os valores de Phe superiores à taxa de chamada (3.5 mg/dL) são repetidos sobre a mesma colheita, e, só após confirmação, os pais são avisados e os recém-nascidos encaminhados para o Centro de Tratamento da sua região ^[56]. O rastreio piloto por *Tandem Mass* iniciou-se em Março de 2005, abrangendo as zonas Norte e Centro do País. O último alargamento do rastreio aconteceu em 2008, altura em que se introduziram mais três doenças. Presentemente, o rastreio tem uma cobertura nacional de 99%, identificando 25 doenças: o Hipotireoidismo Congénito, 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo, das quais 16 ligadas ao metabolismo das proteínas ^[55].

Em 2009, a prevalência de PKU em Portugal foi de 1/ 16.635 com o rastreio de 6 novos casos em 99.809 recém-nascidos rastreados. Desde o início do DP até ao final de 2009 foram rastreados 3.003.159 recém-nascidos, tendo sido diagnosticados cerca de 300 casos de PKU e HFA. A prevalência em Portugal, desde o início do Diagnóstico Precoce, em 1980, até ao final de 2009, é de 1/10.960 ^[57].

De salientar que, relativamente ao ano de 2008 a taxa de prevalência da PKU passou de 1/9.585 para 1/16.635. Esta alteração pode dever-se sobretudo devido ao facto de terem nascido menos cerca de 5000 bebés do que no ano anterior, o que denota uma diminuição da taxa de Natalidade do país ^[57].

Em 2009, verificou-se a taxa de prevalência da PKU mais baixa desde o início do rastreio em 1980 (em 1979 a cobertura ainda não era nacional) ^[57].

1.2. TRATAMENTO

Quando se fala de uma doença genética humana da qual há um estudo muito aprofundado e está disponível um tratamento, a PKU é das primeiras a surgir. São raras as doenças para as quais existe já:

- ✓ Identificação das características clínicas ^[58] e bioquímicas ^[26];
- ✓ Desenvolvimento de um tratamento que previne o atraso mental ^[6];
- ✓ Estabelecimento do rastreio neonatal para a doença, de modo a que, virtualmente, todos os indivíduos afectados nos países desenvolvidos possam receber tratamento preventivo ^[21];
- ✓ Reconhecimento dos riscos teratogénicos da Phe na gravidez ^[59];
- ✓ Diagnóstico pré-natal ^[60];
- ✓ Caracterização e mapeamento do gene em questão ^[61,62];
- ✓ Produção de um modelo animal que mimetiza o fenótipo bioquímico e expressa uma grande parte do fenótipo clínico ^[63];
- ✓ Identificação das mutações ^[1];
- ✓ Determinação da estrutura da enzima e dos locais funcionais ^[64];
- ✓ Correlação do genótipo com o fenótipo ^[65];

Desde os anos 50, que tem havido um aumento importante de possibilidades terapêuticas da PKU. Partindo dos trabalhos pioneiros de Bickel ^[6], que continuam a ser a base do tratamento actual, a detecção precoce da doença e o início precoce da dieta tem dado bons resultados em inúmeros doentes com PKU, permitindo uma boa qualidade de vida.

A hipótese mantida durante os anos 70-80 de que era possível o relaxamento da dieta a partir dos 7-8 anos, quando o SNC já não era afectado pelas concentrações elevadas de Phe, foi abandonada na última década pois demonstrou-se que era conveniente a sua manutenção durante toda a vida, embora mais liberalizada ^[66,67]. Surgiram, ainda, dúvidas quanto

à utilidade dos suplementos de Tyr e de outros a.a.'s neutros.

Os trabalhos mais recentes sobre terapia génica e terapia enzimáticas substitutivas abriram novas perspectivas terapêuticas [68,69].

Sabe-se que, actualmente, o único tratamento que demonstrou ser realmente eficaz na PKU continua a ser o nutricional. O tratamento tem de ser mantido ao longo da vida e baseia-se na redução de consumo de alimentos que contenham Phe, introdução na dieta de produtos especiais com baixo teor de Phe, suplementação com misturas de a.a., suplementação vitamínica e mineral, juntamente com suplementos de Tyr e de carnitina, se necessário [2,70,67]. A interrupção do tratamento por volta dos 8-10 anos conduz a uma diminuição do QI, a problemas de carácter e comportamento (como agitação, transtornos do sono e pesadelos) e, em alguns casos, a complicações neurológicas mais graves [41,71].

Assim, torna-se evidente a complexidade de lidar com estes doentes, mas quando estes seguem a dieta restrita e são bem controlados do ponto de vista bioquímico/ clínico/dietético, o prognóstico é bom.

Para ser eficaz, o tratamento requer:

- ✓ Diagnóstico precoce, nos primeiros dias de vida;
- ✓ Tratamento e controlo periódico essencialmente durante a infância;
- ✓ Controlo rigoroso antes e durante a gravidez, em adultas fenilcetonúricas;
- ✓ Restrição de Phe na dieta, para manter as concentrações plasmáticas até a 6 mg/dL na infância, e até 8 mg/dL no adulto [2].

Existem várias possibilidades de tratamento da PKU que complementam o tratamento dietético, das quais, salientamos as seguintes:

1.2.1. PREKUNIL COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA PKU CLÁSSICA

Os comprimidos de *PreKUnil* contêm uma grande quantidade de LNAA's

(Large Neutral Amino Acids). Cada comprimido contém 256 mg de L-Tyr mais L-Trp, e 244 mg de uma combinação de L-Arginina, Leucina, Histidina, Metionina, Isoleucina, Valina e Treonina. A ideia é de que o efeito bloqueador dos LNAA's vai prevenir a passagem de um excesso de Phe pela barreira hematoencefálica, e evitar a sua entrada em quantidades exageradamente elevadas no cérebro [72].

Os comprimidos de *PreKUnil* apresentam, na realidade, desvantagens que impedem a generalização da sua aplicação; a sua utilização é apenas viável em adolescentes e, para além disso, implica tomar cerca de 30 comprimidos/dia distribuídas em 3 tomas.

1.2.2. TERAPIA ENZIMÁTICA – degradação da phe com pal recombinante

Numa abordagem diferente, estudou-se a degradação da Phe com PAL (*Phenylalanine Ammonia Lyase*), uma enzima não-mamífera que degrada a Phe [69]. Num ratinho *Pah^{enu2}*, a PAL administrada tanto por via injectável, como por via oral baixou as concentrações de Phe no plasma e o *Lactococcus lactis* geneticamente modificado para expressão de PAL foi usado com sucesso no tratamento de ratazanas com hiperfenilalaninemia [73].

Longo et al. apresentaram na Conferência Anual da ESPKU – European Society for Phenylketonuria 2009, na Turquia, os resultados da 1ª fase do tratamento em 25 adultos com PKU e Phe>600 µM. Foram observadas reduções significativas nos níveis de Phe após 8 dias de administração do rAvPAL-PEG [recombinant *Anabaena variabilis* PAL produce in *E. coli*, with polyethylene glycol (PEG) molecules covalently attached to reduce immunogenicity] por injeção subcutânea. Estes resultados demonstraram que a rAvPAL-PEG é eficaz na redução dos níveis das concentrações plasmáticas de Phe, independentemente das doses, e bem tolerada em quantidades superiores a 1mg/Kg/dose [74].

Embora ainda haja um longo caminho a percorrer até aos primeiros ensaios clínicos em humanos estarem concluídos, esta metodologia parece ser promissora [75].

1.2.3. TERAPIA GÉNICA – FUTURA REALIDADE?

Tal como para muitas outras doenças metabólicas hereditárias, a terapia génica oferece esperança para o futuro. Um grupo de investigação ^[76] publicou um artigo que sumariza o conhecimento actual sobre as diferentes estratégias para a terapia génica da PKU. Com a ajuda de modelos animais de PKU e HFA ^[77], foi possível testar diferentes veículos de transferência de genes. No entanto, a realidade é bastante diferente do que seria de esperar. Tanto a transferência génica da PAH *in vitro* e *in vivo*, como o *gene targeting* autólogo não-hepático, falharam devido à baixa eficiência de *gene delivery* e/ou falta do cofactor essencial BH₄ ^[75].

1.2.4. BH₄ E FORMAS DE PKU QUE RESPONDEM AO TRATAMENTO

Até 70% das pessoas com formas suaves e moderadas de PKU podem responder a uma dose de 20 mg/kg de BH₄ administrada oralmente, enquanto uma pequena percentagem irá responder a doses mais pequenas. Aparentemente, a maioria dos doentes com HFA irá responder ao tratamento positivamente, e aproximadamente 30 a 50% dos doentes com PKU moderada também poderá responder positivamente ^[78].

Infelizmente, a maioria dos doentes com PKU clássica (com mutações sem actividade enzimática) apresentarão uma resposta praticamente nula. Um estudo de 40 doentes com PKU realizado em Espanha mostrou que nenhum dos 24 doentes com PKU clássica testados com BH₄ apresentou resposta. No entanto, 70% dos doentes com HFA ou PKU suave apresentaram resposta. Estes resultados corroboram as descobertas feitas noutros estudos recentes ^[79].

A BH₄ poderá continuar a ser bastante dispendiosa; neste momento está em curso o processo de comparticipação como medicamento órfão. Dependendo da dose necessária, o uso da BH₄ pode custar até 100% mais do que o tratamento tradicional baseado em suplementos dietéticos com prescrição médica, dependendo da idade/peso e dose necessária. Para muitos doentes que respondam à BH₄, poderá ser necessário, igualmente, um ou mais suplementos.

Para muitos doentes, o controlo dietético está longe de ser óptimo, e assim a BH₄ poderia ser uma ajuda importante na diminuição da Phe no sangue para obtenção de melhores resultados; este argumento tem ajudado a convencer as companhias de seguros nos EUA, e os governos dos diferentes países Europeus a pagar o tratamento.

- **Considerações práticas**

Apesar de haver provas importantes de que a BH₄ é segura, têm sido feitos estudos de uso a longo prazo (para já até 1 ano) noutras populações diferentes (voluntários saudáveis, pessoas com real défice de BH₄, pessoas com outras doenças que não a PKU). Será que numa população com produção normal de BH₄ (PKU), o excesso de BH₄ vai afectar outros processos bioquímicos humanos e terão consequências secundárias?

A *International PKU and BH₄ Meeting* (Março 2005) tornou certamente claro que há muitas questões acerca da BH₄ que permanecem sem resposta. Para já, as perspectivas para o seu uso no tratamento de alguns doentes deu a todos um motivo de animação e optimismo.

1.2.5. TRATAMENTO DIETÉTICO

A - Princípios gerais

O princípio geral do tratamento dietético consiste num rigoroso controlo do aporte de Phe, conseguido através da implementação de uma dieta restrita em Phe, dependente da tolerância do doente. Actualmente, o tratamento é implementado sempre que se verifiquem concentrações de Phe plasmática ao rastreio ou em controlos subsequentes superiores a 6mg/dL ^[2,5]. Quando os valores de rastreio estão entre 3 e 6 mg/dL, mantém-se uma monitorização mensal dos valores de Phe plasmática, aconselhando dieta sem restrições, de acordo com as recomendações para idade e sexo ^[2,5]. Na etapa diversificação

alimentar podem ocorrer variações nos níveis plasmáticos de Phe, devido à introdução de alimentos ricos em proteína o que deve ser monitorizado, e efectuado controlo metabólico mais estrito, para detectar possíveis hiperfenilalaninemias e melhor aferir a tolerância dos doentes à Phe ^[2].

B - Recomendações nutricionais

A PKU é uma doença na qual se verifica um aumento plasmático de Phe, que se torna tóxica, desencadeando mecanismos fisiopatológicos mais ou menos graves. No entanto, a Phe é um a.a. essencial, tornando-se, assim, indispensável para assegurar bons índices de crescimento e maturação ^[2,3]. Neste sentido, recorre-se à substituição dos alimentos ricos em Phe por outros mais pobres ou mesmo isentos. No entanto, deve-se ter em atenção que a substituição dos referidos alimentos deve assegurar igualmente um correcto aporte nutricional adequado e ajustado para as diferentes faixas etárias ^[2,6]. No quadro 2 apresentam-se as recomendações nutricionais utilizadas na PKU ^[2].

Quadro 2 - Recomendações nutricionais para o tratamento da PKU

		< 6 meses	6-12 meses	1-4 anos	4-7 anos	7-11 anos	11-15 anos	15-19 anos
Energia	Kcal.Kg ⁻¹ .d ⁻¹	145-95	135-80	-	-	-	-	-
	Kcal.d ⁻¹	-	-	1300	1700	2400	2200-2700	1800-2100
Proteínas totais (intactas + mistura de aa)	g.Kg.d ⁻¹	3.0-3.5	2.5-3.0					
	g/d			30	35	40	50-55	50-65
Glicídios	g/d	30-35% VET			50-60% VET			
Lípidos	g/d	50% VET			35% VET			
Fenilalanina	mg.Kg ⁻¹ .d ⁻¹	20-70	15-50	15-40	15-35	15-30	15-30	10-30
Tirosina	mg.Kg ⁻¹ .d ⁻¹	300-350	250-300	230	175	140	110-120	110-120
Água	mL.Kg ⁻¹ .d ⁻¹	135-160	120-145	95	90	75	50-55	50-65

(Adaptado de consenso para a fenilcetonúria, 2007)

De salientar, que os técnicos implicados no tratamento da PKU vêem a sua atenção voltada para as recomendações em Phe e em a.a. provenientes do hidrolisado de a.a. isento em Phe, principal fonte proteica destes doentes. No entanto, é importante ter em conta a ingestão energética dos doentes, dado que não está ainda completamente definido, se as dietas semi-sintéticas acarretam um aumento das suas necessidades em energia ^[80].

Um aspecto decisivo no tratamento dietético destes doentes é a mistura de a.a., visto ser a principal fonte de azoto, sendo mesmo essencial para alcançar um bom controlo metabólico [2,81,82,83]. Nas formas clássicas da doença, as misturas de a.a. podem ser responsáveis pelo fornecimento de cerca de 50 a 90% do aporte proteico [80].

É conveniente dar especial atenção à composição nutricional das misturas de a.a., de modo a conhecer com rigor o equivalente proteico que fornecem e assim melhor ajustar as quantidades de produtos prescritas. As recomendações são de que a mistura de a.a. seja dada na quantidade de 3g/Kg/dia até ao ano de idade (ou até aos 2 anos de idade), sendo que, a partir daí pode ser dada entre 1 a 2g/Kg/dia. Quanto mais restrita for a alimentação da criança em Phe, atendendo à sua tolerância, mais dependente a criança será do aporte proteico proveniente da mistura de a.a. [2].

As misturas de a.a. são utilizadas de formas diferentes e com eficácias distintas pelo organismo, quando comparadas com leites ou fórmulas com proteína intacta, uma vez que a taxa de aparecimento no plasma dos a.a. livres é muito elevada, o que dificulta a sua utilização mais específica em processos de síntese proteica [2].

Assim sendo, devem ser tidos em conta vários aspectos:

- ✓ Dividir o total da mistura de a.a. por pelo menos 3 refeições por dia [2,80,84,85], por forma a diminuir as perdas urinárias de azoto [2,85]. No entanto, o ideal é a divisão ser efectuada em todas as refeições diárias, melhorando a tolerância à Phe e mimetizando o padrão de aporte proteico em indivíduos saudáveis [2].
- ✓ Garantir um adequado aporte energético, optimizando, desse modo, os processos anabólicos, especialmente, nas intercorrências infecciosas [2,84].
- ✓ Utilizar o peso do doente como meio de aferir as necessidades em azoto e em energia, apenas quando, se verifica bom

desenvolvimento ponderal ^[86].

- ✓ Adicionar uma fonte de proteína natural ou intacta à mistura de a.a. ^[2,80,86,87].

A diversificação alimentar nas crianças com PKU é realizada de acordo com as regras gerais adoptadas em nutrição pediátrica, excepto para os alimentos que estão proibidos na dieta. É de salientar a importância da tabela de alimentos proibidos e permitidos, que é entregue aos pais, para facilitar o cumprimento do plano alimentar ^[2,5]. Nesta fase, é introduzido o conceito de “parte de Phe”, a qual é utilizada para os alimentos permitidos. Uma parte de Phe corresponde a 20mg de Phe. Com a utilização da tabela de partes, há mais facilidade de escolha e de troca entre alimentos, estimulando a diversidade numa dieta, que pode rapidamente tornar-se monótona. A introdução gradual de alimentos hipoproteicos especiais (comparticipados a 100% pelo Ministério da Saúde, despacho N° 14139/2005 (2ª Série) de 15 de Dezembro de 2005, facilita o cumprimento dietético, bem como o aporte energético ^[2].

Com a diversidade alimentar duas recomendações parecem pertinentes:

- ✓ A manutenção de alguma quantidade de leite ou fórmula adaptada que vinha sendo dada juntamente com a mistura de a.a., permitindo a presença de alguma quantidade de proteína intacta, mantendo, no entanto, o controlo metabólico e os níveis de tolerância da Phe ^[2].
- ✓ Ter em conta a quantidade e qualidade de gordura veiculada no plano alimentar destes doentes, no sentido de otimizar a relação ácido linoleico/ ácido α -linolénico ^[88].

C - Monitorização do tratamento

A monitorização do tratamento na PKU é crucial e determinante para o prognóstico. Assim sendo, devido aos efeitos neurotóxicos da Phe, os doseamentos dos níveis sanguíneos são realizados de acordo com um protocolo instituído a nível nacional, e que cumpre os requisitos das recomendações do Consenso do *National Institute of Health*, seguindo o seguinte esquema ^[2]:

- ✓ 1 vez por semana até ao ano de idade;
- ✓ Quinzenalmente até aos 12 anos;
- ✓ Mensalmente a partir dos 12 anos;
- ✓ Bissemanal antes da concepção e durante a gravidez.

De uma maneira geral, é do censo comum, que é mais difícil manter a dieta e o bom controlo metabólico ^[2,89,90] a partir da adolescência e da idade adulta, tendo alguns países liberalizado a dieta nesta fase. No entanto, Portugal seguiu desde sempre a política da “Dieta para a Vida”. Assim sendo, até aos 12 anos é conveniente manter os níveis séricos de Phe entre 2 e 6 mg/dL, permitindo-se valores de 2 e 8 mg/dL a partir dos 12 anos ^[3]. Para além da Phe, é também importante monitorizar os valores de Tyr plasmática, na medida em que, na PKU, se torna um a.a. essencial ^[2].

A realização de análises hematológicas, bioquímicas e das funções hepática e renal é essencial na monitorização do tratamento, dadas as restrições implícitas ao tratamento dietético, as quais podem colocar os doentes em risco nutricional para a vitamina B₁₂ ^[2,80,91,92], selénio ^[2,80,93], carnitina ^[2,94], colesterol ^[2,95], triglicerídeos ^[2,96], Ácidos Gordos Polinsaturados de Cadeia Longa (AGPCL) ^[2,97,87,88,98,99], cálcio, fósforo, ferro, vitamina B6, zinco ^[80,93] e ácido fólico. Devem ainda ser monitorizados a IGF1 ^[2,100], a pré-albumina ^[2,80,101,102], a ureia e a creatinina. A escolha da pré-albumina tem por base a sua baixa semi-vida (2 a 3 dias), o que reflecte a ingestão nutricional recente ^[2,103]. Todos os resultados devem ser comparados com valores de referência

definidos para a idade ^[2,104,105].

A bioimpedância eléctrica tetrapolar é utilizada para avaliação da composição corporal ^[2,106], em que o ângulo de fase é um dos parâmetros indicadores do estado nutricional e no qual se espera uma evolução favorável com o crescimento ^[2,107].

É aconselhável efectuar avaliação da composição da densidade mineral óssea devido ao risco acrescido de osteoporose descrito na literatura ^[2,80,108,109]. Dentro dos parâmetros de crescimento, a evolução do perímetro cefálico relaciona-se com o aporte de proteína natural ingerida nos três primeiros anos de vida ^[2,110]. Assim sendo, é importante o ajuste da proteína total e de mistura de a.a., mas também da proteína de alto valor biológico prescrita a estes doentes ^[2].

É fundamental ajustar a suplementação vitamínica e de ferro de acordo com os resultados analíticos e com o grau de restrições dietéticas, apesar das misturas de a.a. fornecerem quantidades razoáveis de vitaminas e minerais. Os doentes que não cumpram a prescrição da mistura de a.a. têm um risco acrescido de desenvolvimento de carências nutricionais, como a de vitamina B12. Toda esta monitorização é complementada pela avaliação de aspectos do desenvolvimento psicológico e neurológico do doente, incluindo o exame imagiológico nos casos de mau cumprimento da dieta ^[2].

1.3. QUALIDADE DE VIDA

1.3.1. CONCEITO BASE E PERSPECTIVA HISTÓRICA

Qualidade de Vida

Na PKU, a qualidade do controlo dietético – QCD (bom *versus* mau controlo), ou as estratégias utilizadas para o cumprimento das restrições impostas (controlo rigoroso *versus* flexível), são factores que interferem, directa ou indirectamente, com a capacidade de adaptação dos indivíduos e com o modo como irão negociar as diferentes tarefas de desenvolvimento com que se vão confrontando ao longo da vida.

Compreender o processo pelo qual os indivíduos se adaptam à doença crónica pode oferecer importantes conhecimentos para melhorar a eficácia das intervenções e facilitar a adaptação psicológica. A adaptação à doença pode ser vista como o processo de manter uma visão positiva do *self* e do mundo face a um problema de saúde.

Com este objectivo, para além das variáveis directamente ligadas à doença, procuramos considerar outras características que possam condicionar e nos ajudem a compreender essa adaptação.

A concordância com regimes médicos, ou a adesão aos tratamentos, é uma área essencial de preocupação em saúde. Várias investigações referem uma percentagem substancial e significativa de famílias que falham em aderir a tratamentos médicos prescritos para uma grande variedade de doenças, desde as doenças agudas, como a otite média, até às condições crónicas, como a asma, diabetes, ou a artrite reumatóide juvenil ^[111].

Também no caso da PKU, apesar das recomendações recentes, que aconselham que o tratamento seja seguido até à idade adulta, ou mesmo para toda a vida, muitos pacientes tendem a relaxar a dieta restrita em Phe durante o início da adolescência ^[111,112].

Neste processo, os membros da família estão de muitas formas envolvidos e

são afectados pela prestação de cuidados de saúde e pela adesão às prescrições médicas, estando muitas vezes intimamente envolvidos na implementação do tratamento. Em muitos casos, os membros da família assumem a maior responsabilidade na implementação dos regimes médicos prescritos. Isto é verdade, sobretudo para as crianças e pré-adolescentes. Em certas doenças crónicas, mesmo entre os adolescentes e jovens adultos, o envolvimento parental pode ser elevado na gestão de certos aspectos do tratamento relacionados com a preparação de refeições e planificação das ementas. Em muitos casos, as rotinas familiares e o estilo de vida são afectados ou perturbados pelas prescrições médicas ou nutricionais/alimentares do tratamento. Um tratamento que exija modificações dietéticas, pode afectar os hábitos alimentares de toda a família ^[111].

No caso da PKU, os estudos demonstraram que uma dieta restrita que não é muito saborosa, por vezes repulsiva no cheiro e paladar e rígida, e deverá ser seguida durante toda a vida. Ou seja, os indivíduos com PKU vêem modificado de forma significativa o seu estilo de vida em relação aos indivíduos saudáveis. Por outro lado, a monitorização analítica frequente, a necessidade de concordância com uma dieta complexa, a ocorrência de sintomas neurológicos e o estigma do diagnóstico de um erro inato de metabolismo, são características, que tornam razoável supor que a PKU possa ter um impacto na qualidade de vida dos doentes ^[113].

A qualidade de vida (QOL) é um conceito multidimensional, que reflecte o impacto da doença e do tratamento na avaliação subjectiva do doente acerca do seu funcionamento e bem-estar emocional.

Perspectiva Histórica

O conceito “*qualidade de vida*” foi utilizado em vários contextos. No entanto, esta abordagem indiscriminada, genérica e reducionista ignorou, muitas vezes, a componente subjectiva deste constructo, razão pela qual o actual interesse científico e a consciencialização das dimensões inerentes à qualidade de vida preconizam que esta seja enquadrada numa abordagem integrada e interdisciplinar, que se caracteriza por adoptar uma perspectiva

holística do bem-estar humano.

Historicamente é difícil precisar a origem da expressão “qualidade de vida”. Todavia, pode afirmar-se que esta sofreu um aumento significativo na sua popularidade com a explosão económica que ocorreu após a Segunda Guerra Mundial ^[114,115], e que, somente na década de 60, se assistiu a um verdadeiro interesse científico pelo conceito ^[116].

Recuando no tempo, a literatura relativa a este tema comprova que, já na antiguidade, Aristóteles preconizava a ideia de felicidade como consequência de uma vida que fosse repleta de virtudes [daí a designação de *sumum bonum*, a “boa vida” ^[117].

Este conceito permaneceu aparentemente adormecido durante um longo período mas, com o fim da Segunda Guerra “(...) sociólogos e economistas ocidentais começam a vincular a qualidade de vida à conquista de bens materiais («welfare») e crescimento económico sem limites, divulgando o conceito já introduzido em 1920, sem grande repercussão, por Pigou (1887-1959) no livro “Economia e Bem Estar Material” ^[118].

No decorrer dos últimos 50 anos, com a evolução e as novas descobertas no campo da medicina, assistiu-se a um aumento assinalável na sobrevivência às doenças que, até esse momento, frequentemente levavam à morte ^[118,119]. Graças a estes avanços e a associação com a aplicação do modelo biomédico, ocorreu uma diminuição da mortalidade e um aumento substancial de sobrevida destes doentes, sendo o último uma das principais justificações para o crescimento exponencial do interesse por aspectos como a qualidade de vida, na área da saúde ^[119].

Mas é, sobretudo, a partir da década de 60 que surge um interesse assinalável e generalizado, que se assume pelo aumento exponencial das investigações ^[114,120,121].

O modelo para a avaliação da “qualidade de vida” teve no relatório do *Commission on Natural Goals*, publicado em 1960 nos EUA (presidente Dwight Eisenhower), surgindo como marco da raiz formal deste conceito ^[114,120,121]. No

entanto sabe-se que tal “(...) termo foi efectivamente usado (...) [num] ensaio submetido à Comissão por Heckscher (1960), referindo que uma sociedade age com firmeza quando põe [os] seus valores na qualidade de toda a vida nacional” ^[118,122,123]. Assim, independentemente da falta de consenso relativo ao início da aplicação do conceito, importa reter que o mesmo teve origem na década de 60.

O final desta década marca de modo incisivo o momento a partir do qual se começaram a assumir novas preocupações científicas no âmbito do tratamento de doenças. O aumento da popularidade da expressão “qualidade de vida”, ao nível dos países mais desenvolvidos, despertou o interesse e a necessidade de conhecer e aprofundar conhecimentos a seu respeito, com vista ao desenvolvimento de medidas que fossem capazes de a quantificar ^[120,124].

Na década de 70, assiste-se à Segunda Revolução da Saúde e com ela passa a tomar um destaque mais massivo, tanto a Qualidade de Vida como a Psicologia da Saúde ^[120]. “A característica principal desta revolução foi a concentração da atenção na saúde ao invés de nas doenças, e teve como consequência acelerar o desenvolvimento da conceptualização da saúde, enquanto dimensão diferente da das doenças, nomeadamente a produção de estratégias de intervenção e de avaliação da Saúde e da Qualidade de Vida” ^[120].

Assim, a par de todas estas transformações na história da humanidade, o conceito de qualidade de vida assumiu, na década de 80, não só interesse geral como também de senso comum, a somar ao fraccionamento do conceito em componentes ou dimensões. Deu-se, assim, início a uma série de estudos empíricos e à operacionalização do conceito ^[125]. O recurso a esta expressão difundiu-se entre políticos, clérigos, economistas, ecologistas, entre outros, bem como, junto dos profissionais de saúde, como forma de demonstrar interesse pelo bem-estar dos indivíduos, ainda que estas perspectivas sejam distintas, tal como o modo como interferem a qualidade de vida, a avaliação e consequentemente os focos de interesse ^[120].

A partir da década de 90, parece existir um consenso entre investigadores nesta área relativamente a dois aspectos relevantes do conceito de qualidade de vida, isto é, a subjectividade e a multidimensionalidade ^[125].

No plano da saúde, assiste-se a um incremento exponencial na necessidade de averiguar formalmente, e de modo mais específico, o impacto que a presença da doença e o respectivo tratamento exercem sobre a saúde física, psicológica e social dos indivíduos ^[126]. “O pessoal de saúde começou a demonstrar maior empenho no desenvolvimento de métodos de avaliação da satisfação com os cuidados e resultados de saúde, ao longo das diferentes fases das suas inter-relações com o doente” ^[127,128,129]. Esta inclusão do conceito de “qualidade de vida” no domínio da saúde e dos cuidados de saúde, ocorreu, sobretudo, em virtude de as medidas médicas tradicionais baseadas em exames laboratoriais e em avaliações clínicas, embora de inegável importância, avaliarem muito mais a doença do que o doente, sendo particularmente insuficientes na avaliação do impacto de doenças crónicas, onde o objectivo do tratamento não é propriamente a cura, mas sim a redução das limitações impostas pela doença nas diferentes áreas da vida do doente ^[120,121,130,131,132,133]. Para além deste facto, sabe-se que a utilização dos serviços de saúde está muito mais associada ao modo como as pessoas percebem o seu estado de saúde do que ao seu estado de saúde objectivo. Daí que seja importante incluir, no domínio da saúde, medidas de impacto da doença baseadas na percepção do próprio doente, as quais incluem não só aspectos disfuncionais, mas também qualidade de vida, interacção e suporte social, bem-estar psicológico, entre outras ^[133].

Ainda no domínio da saúde, o movimento de humanização da medicina apresenta-se como um outro contributo para o desenvolvimento do conceito de “qualidade de vida”. A crescente tendência mecanicista e o aumento da sofisticação tecnológica da medicina, preocupada somente com a erradicação da doença e dos sintomas, levou à constatação da necessidade de introduzir este elemento humanista nos cuidados de saúde e de re-humanizar o atendimento. Aliás, os cuidados de saúde são, essencialmente, uma transacção humanística, na qual o bem-estar do doente é um objectivo

crucial. Tem havido, por isso, uma preocupação em recolocar a relação médico-paciente como grande responsável pelo sucesso das intervenções na área da saúde, o que criou a necessidade de desenvolver parâmetros de avaliação que tenham em conta este fenómeno ^[133,134].

De facto, o foco exclusivo na doença, que dominou sempre a pesquisa na área da saúde, tem vindo a dar lugar à investigação de características positivas e adaptativas tais como a resiliência, esperança, sabedoria, criatividade, coragem e espiritualidade. Este movimento, conhecido por “Psicologia Positiva” (“Positive Psychology”), tem convergido igualmente para o desenvolvimento do conceito de “qualidade de vida”, na medida em que a sua preocupação em estudar as variáveis positivas da vida humana tem passado invariavelmente pelo estudo da qualidade de vida ^[133].

Como conclusão, é também importante referir, a preocupação crescente no final do século XX com o grau de “satisfação do cliente” a respeito dos serviços oferecidos. Ora, esta preocupação estendeu-se à área da saúde, sendo que muitos serviços com uma visão integrada de atendimento começaram a considerar como um dos seus objectivos centrais a preocupação com a qualidade de vida dos utentes ^[133].

1.3.2. DEFINIÇÃO E CONCEITO DE “QUALIDADE DE VIDA” E CONCEITOS AFINS

A - Qualidade de Vida

Como já referimos, o conceito de qualidade de vida (QOL) tornou-se cada vez mais popular, fazendo parte da linguagem do homem comum. Todos usam o termo, cada um com a sua própria ideia acerca do que é a qualidade de vida. Deste modo, aconteceu-lhe o mesmo que a outros conceitos populares, nomeadamente, o facto de o seu estudo ser dificultado pela sua vulgarização ^[120]. Como refere Spilker, cada investigador tende a interpretar o conceito de “qualidade de vida” de modo diferente, sendo que «uma das maiores causas de confusão quando as pessoas abordam este tema, é que diferentes grupos de autores estão com frequência a falar de tópicos muito diferentes que

derivam de diferentes perspectivas»^[120,121].

Este conceito que, numa fase inicial, tinha sido “(...) alargado a diferentes dimensões sociais (economia, política, história, entre outras) passa, posteriormente, a ser específico da saúde e da doença (nomeadamente das doenças crónicas) e mantém-se como objecto prioritário dos serviços, da sua cura e alívio dos sintomas ou prolongamento da vida humana (...)”^[127].

A definição de qualidade de vida tem conduzido a um grande debate ao longo dos anos, principalmente em virtude de se tratar de um conceito subjectivo, multidimensional e abstracto, difícil de definir^[136,13,138,139,140,141].

Inicialmente, o conceito geral de “qualidade de vida” foi considerado um apêndice relevante aos conceitos tradicionais de saúde e estado funcional, devendo este ser incluído numa avaliação ideal de saúde^[142]. Por sua vez, Ware indica que a “qualidade de vida” é um conceito muito mais abrangente do que o de saúde, sendo esta última, juntamente com outros, um dos indicadores utilizados para medir a “qualidade de vida”^[120]. Nesta perspectiva, adoptada igualmente no estudo de Campbel, Converse e Rodgers de 1976, a saúde surge como um dos domínios fundamentais para a qualidade de vida, a qual depende de muitos outros domínios para além deste^[120].

Osoba refere que, conceptualmente, a “qualidade de vida” tem a ver com a sensação de bem-estar que o indivíduo sente acerca da sua vida, envolvendo aspectos tais como o grau de sucesso que o indivíduo tem em alcançar os seus desejos, e até que ponto é que as suas esperanças e ambições são preenchidas pela sua vivência^[130]. Neste sentido, sugere uma outra definição operacionalmente útil, a qual indica que a qualidade de vida “inclui o funcionamento psicológico e social assim como o funcionamento físico e incorpora aspectos positivos de bem-estar bem como aspectos negativos de doença ou enfermidade”^[130].

Calman (1984) considera que a qualidade de vida é a discrepância ou lacuna entre as expectativas do doente e as suas realizações, de tal modo que, quanto menor é essa discrepância, melhor é a sua qualidade de vida^[143].

Um modelo de qualidade de vida que enfatiza igualmente a interacção entre expectativas e experiência foi proposto por Carr e Higginson ^[144]. De acordo com este modelo, enquanto parece razoável assumir que existem aspectos da vida que têm uma relevância universal para a qualidade de vida, a importância específica que os indivíduos atribuem a estes aspectos difere entre e em diferentes culturas ^[144]. Deste modo, aqueles aspectos da vida que podem ser importantes para um indivíduo, e daí para a sua qualidade de vida, podem não o ser para outro indivíduo, dependendo das suas expectativas. Trata-se assim de um modelo que coloca a tónica na natureza individual da qualidade de vida, considerando que esta é determinada pelas expectativas e experiências do indivíduo, e pela importância que este atribui aos diversos aspectos da sua vida ^[124, 144].

No mesmo sentido, Bowling em 1995, referiu que a “qualidade de vida” é determinada “pelas coisas que as pessoas consideram como sendo importantes nas suas vidas” ^[145]. Este tipo de definições, que consideram a qualidade de vida em termos da congruência entre as aspirações e as realizações do indivíduo, tal como percepcionada por este, inserem-se numa abordagem mais subjectiva do conceito de “qualidade de vida” ^[145]. Por sua vez, as abordagens objectivas deste conceito focam-se em características observáveis tais como rendimentos, nível de pobreza da zona em que vive o indivíduo, educação e perturbações por este apresentadas ^[146].

A auto-avaliação do estado actual do indivíduo e a sua comparação com o estado ideal é o que, de acordo com *Cella et al.*, determina a qualidade de vida ^[147]. Van Knippenberg e Haes, definem “qualidade de vida” como a avaliação subjectiva da “qualidade satisfatória e boa da vida como um todo”, sendo que, a “qualidade de vida” representa mais o impacto funcional de uma doença e do seu tratamento sobre o paciente, tal como é percebido pelo próprio ^[148]. Segundo Fairclough, esta definição, que foca o impacto da doença e do seu tratamento no bem-estar do indivíduo, tem sido consensualmente aceite por alguns autores ^[149].

Perez et al. consideram que o balanço entre as necessidades e exigências da

população, e a avaliação pessoal relativa ao nível de satisfação de tais necessidades e exigências é o objectivo do estudo da qualidade de vida. Deste ponto de vista, a qualidade de vida envolve aspectos subjectivos, uma vez que é uma avaliação feita pelos indivíduos, bem como aspectos objectivos acerca dos quais os indivíduos fornecem uma opinião ou julgamento ^[150].

Segundo *Levine*, para o clínico interessado na qualidade de vida é suficiente reconhecer que esta entidade envolve aspectos da saúde física, social e emocional, que são relevantes e importantes para o paciente ^[151]. Tal constatação remete para a definição de “qualidade de vida” avançada por *Jonsen et al.*, que descrevem como a “expressão ou avaliação subjectiva da situação física, mental, e social de um indivíduo” ^[152].

Shumacher et al. fornecem uma definição de “qualidade de vida”, partilhada também por *Michael e Tannock* ^[153], e por *Michalos*, que tem sido largamente aceite, a qual se refere a esta entidade como sendo a satisfação global do indivíduo com a vida e a sensação geral de bem-estar pessoal, que resultam da sua experiência actual da vida como um todo ^[115,153]. No mesmo sentido vai a proposta de *Fossa et al.*, ao considerarem que “o termo qualidade de vida descreve o bem-estar pessoal, compreendendo, pelo menos, o funcionamento físico e psicológico e as dimensões sociais” ^[121].

Ora, também para *Gotay et al.*, a “qualidade de vida” é o estado de bem-estar pessoal, mas resultando este de dois componentes essenciais: (i) capacidade para realizar as actividades do dia-a-dia, que reflecte o bem-estar físico, psicológico e social; (ii) satisfação do paciente com os seus níveis de funcionamento e controlo da sua doença ^[154].

Flanagan identificou quinze domínios, concluindo através do seu estudo, que a qualidade de vida é multidimensional, incluindo componentes biológicas, psicológicas, sócioeconómicas, interpessoais e culturais ^[155].

Com a identificação de quarenta e sete aspectos, *Jalowiec*, agrupou-os em três dimensões: a física (*funcionamento físico e ocupacional*), a psicológica

(mecanismos de *coping*, ego-aceitação, percepção do estado de saúde e de se adaptar a doença), e a social (*interacção, suportes e as redes de apoio social*) ^[156]. *Spilker* sublinha que as três principais categorias da qualidade de vida são: o estado físico e aptidões funcionais; estado psicológico e bem-estar; interacções sociais e estatuto económico ^[157].

Cramer propõe uma definição de “qualidade de vida” que é idêntica à definição de saúde da Organização Mundial de Saúde (1948). Assim sendo, para este autor, a “qualidade de vida” é o bem-estar físico, mental e social completo, e não apenas a ausência de doença. De acordo com este autor, a qualidade de vida apresenta cinco vertentes: saúde física e psicológica, nível de dependência, relações sociais e ambientais ^[120,121].

De acordo com *Renwick e Brown*, o conceito refere-se ao grau com o qual o indivíduo aprecia possibilidades importantes da sua vida ^[158]. Estas possibilidades podem ser conceptualizadas em termos de qualidade do ambiente físico, das instituições, por um lado, e por outro lado, do estudo económico, da saúde, do bem-estar psicológico, da vida social dos indivíduos ^[158].

Lawton defendeu que a qualidade de vida percebida engloba o estado de saúde, a saúde funcional (i.e. ser capaz de realizar as actividades diárias), cognição (i.e. competência cognitiva), uso do tempo (i.e. actividades de lazer ou outras nos tempos livres), e comportamento social (i.e. relações sociais, suporte social, etc.) ^[158]. O bem-estar psicológico também é importante, uma vez que captura o estado afectivo do indivíduo, nomeadamente emoções positivas e negativas, satisfação com a vida, etc. ^[158].

Um outro modelo da qualidade de vida foi proposto por *Leventhal e Colman*. De acordo com este modelo, os julgamentos acerca da qualidade de vida global reflectem a avaliação do indivíduo do seu nível de funcionamento numa variedade de domínios da vida, bem como o valor ou importância que ele atribui a cada um desses domínios ^[159]. Tal processo de julgamento, segundo os autores, envolve uma série de heurísticas ou procedimentos que são influenciados por factores contextuais ^[159]. Na mesma direcção, *Smith e cols.*

referem que as percepções da qualidade de vida se baseiam num processo cognitivo que envolve: (i) a identificação dos domínios relevantes para a qualidade de vida; (ii) a determinação da posição do indivíduo em cada um desses domínios e, (iii) a integração dos julgamentos relativos a cada um dos domínios em separado numa avaliação global da qualidade de vida ^[159]. Fica assim implícito que, de acordo com Smith e cols., a “qualidade de vida” é um conceito multidimensional, na medida em que os indivíduos podem simultaneamente avaliar uma série de dimensões da vida para formarem uma percepção ou julgamento global da sua qualidade de vida ^[159].

Este carácter multidimensional do conceito de “qualidade de vida” havia já ficado implícito na definição proposta por *Churchman*, segundo a qual “a qualidade de vida representa a percepção subjectiva do indivíduo acerca do grau em que estão satisfeitas as suas necessidades nos vários domínios da sua vida” ^[120,124]. Estes incluem, entre outros, o grau de auto-realização, saúde, vida social, família, habitação, situação no trabalho, nível de rendimento, segurança pessoal, qualidade ambiental, justiça social, e igualdade ^[120,124]. Neste sentido, e atendendo a que “a qualidade de vida” engloba diferentes dimensões, ela é considerada como o bem-estar pessoal que resulta da satisfação, ou não, de áreas da vida do indivíduo, que têm especial importância para ele, dependendo da forma como ele define as suas necessidades, as relaciona com os recursos e como os utiliza ^[121,124,141].

De um modo geral, e para muitos autores, a “qualidade de vida” pode ser vista como um conceito subjectivo e multidimensional, o qual coloca ênfase na auto-percepção do estado corrente de um indivíduo ^[144,137,148,160,161,162,139,163]. Como é referido por *Ribeiro*, trata-se de uma percepção global da vida pessoal, dependendo da contribuição de inúmeros domínios e componentes ^[120].

Como pudemos verificar, até à actualidade, o conceito sofreu várias adequações e ajustes de modo que, de acordo com a definição apontada pelo WHOQOL Group da Organização Mundial de Saúde (OMS) ^[134], a qualidade de vida deve ser compreendida como a percepção que o próprio indivíduo

possui relativamente ao estatuto e papel que desempenha na sua vida, no contexto cultural e decorrente sistema de valores, em função dos seus objectivos, expectativas, parâmetros e relações sociais. Além disso, consideram que este conceito possui uma vasta abrangência, afectando, de modo complexo, a saúde física, a psicológica e a independência, assim como, a capacidade de relacionamento social e com o meio envolvente ^[134].

Quanto à necessidade de a quantificar e de a tornar menos subjectiva, *Aaronson et al.*, são de opinião que a “(...) avaliação da qualidade de vida é determinada por uma análise das implicações da doença crónica, no funcionamento físico e psicossocial do doente.” ^[126]. Todavia, *Machado* defende que, em relação aos doentes, a qualidade de vida deve reflectir mais do que o estado de saúde do sujeito, dado que esta deve englobar a percepção que o mesmo possui e os seus comportamentos e atitudes face às limitações impostas pela doença. A qualidade de vida poderia ser simplesmente reconhecida como o grau de satisfação e a capacidade de controlo que o indivíduo possui sobre o seu quotidiano ^[164].

A fim de contextualizar melhor o constructo “qualidade de vida”, *Schor* faz referência ao conceito da saúde, na medida em que este parece estar intrinsecamente associado ao valor que o indivíduo lhe atribui e pode variar consoante o contexto de cada pessoa ^[165]. Portanto, em virtude desta diversidade e da amplitude a que este conceito deu lugar, *Farquhar* apresentou “(...) uma taxonomia de definições de qualidade de vida em que englobou desde as mais globalizantes e menos operacionalizáveis até às mais discriminativas dos seus componentes, e ainda as mais focalizadas em uma dessas componentes, em que incluiu a «qualidade de vida relacionada com a saúde»” ^[127].

De acordo com *Ribeiro*, a avaliação da qualidade de vida, em indivíduos doentes, centra-se essencialmente na saúde desses mesmos sujeitos, pelo que avalia até que ponto os diversos domínios são influenciados pelo impacto da patologia em questão, razão pela qual esclarece que a QOL, nesta perspectiva, seja comumente designada por “Qualidade de Vida

Relacionada com a Saúde” ou “Qualidade de Vida Percebida” e, em consequência desse facto, seja facilmente confundida com “Estado de Saúde”^[120]. *Dantas et al.*, acrescentam ainda que, a origem desta expressão resultou da necessidade de especificar que a abordagem da QOL se dirige ao plano de saúde e não à QOL geral^[166].

B - Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

Como já foi referido anteriormente, decorrente dos estudos desenvolvidos no campo da saúde, o conceito de qualidade de vida tornou-se popular no contexto do ambiente clínico, onde passou a ser comumente entendido como “Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde” (HRQOL) ou como “Qualidade de Vida Percebida”^[120].

No campo dos cuidados de saúde, o mesmo autor alerta para o uso indiscriminado da noção de QOL e de Estado de Saúde^[127]. Ciente desta multiplicidade de significantes e significados relativamente à noção de qualidade de vida, reconhece que esta “(...) se intercruza (embora não seja equivalente) com os conceitos de saúde e de bem-estar, [e] representa a percepção individual sobre a posição na vida, em que os aspectos culturais e as particularidades do meio ambiente biológico, social e cultural contribuem de modo decisivo (...)”^[127].

Ao analisar a relação entre QOL, Saúde e HRQOL, *Ribeiro* também esclarece que “(...) quando se estudam as limitações impostas por uma doença específica ou qualquer doença, para a QOL utiliza-se, com frequência a expressão HRQOL. Estas duas expressões – QOL e HRQOL – quando aplicadas no sistema de cuidados de saúde são, normalmente, sinónimos.”^[120].

Assim, a QOL deverá ser compreendida enquanto conceito multidimensional e subjectivo, capaz de representar o grau de satisfação com a vida, sem descorar a existência de limitações impostas pela doença e pelo tratamento. Deste modo, engloba, no seu conjunto, a função física, os sintomas, a ocupação, a interacção social, o grau de satisfação, o bem-estar e felicidade,

conforme é defendido por *Martínez* ^[127,137,138]. Trata-se de uma qualidade de vida dependente das representações acerca da doença, dos preconceitos, dos juízos sobre as percepções que os outros têm da doença, das emoções desencadeadas pelo estado de doença, dos sintomas existentes e dos tratamentos. Para *Patrick e Erickson* a HRQOL passa a ser considerada como “o valor atribuído à duração da vida, modificado pelas lesões, estados funcionais, percepções e oportunidades sociais que são influenciadas pela doença, dano, tratamento ou políticas” ^[133]. Uma outra definição foi avançada por *Wenger e Furberg*, segundo os quais, a HRQOL envolve “aqueles atributos valorizados pelos pacientes, incluindo: a sua sensação de bem-estar, o grau em que eles são capazes de manter um funcionamento físico, emocional, e intelectual razoável, e o grau em que eles são capazes de manter a sua capacidade para participar em actividades valorizadas dentro da família, no local de trabalho e na comunidade” ^[138].

Cella e Bonini indicam que “a HRQOL se refere ao grau em que o bem-estar físico, emocional e social de um indivíduo é afectado por uma condição médica ou pelo seu tratamento”. Por sua vez, *Heinemann* considera que este conceito engloba aqueles aspectos da vida que podem ser afectados pela doença, e os quais incluem, habitualmente, o estado funcional, nível de energia, dor, participação em actividades sociais e do dia-a-dia e mobilidade ^[146]. De modo complementar, segundo *Han et al.*, esses aspectos incluem também os sintomas da doença, funcionamento físico, actividades sociais, vitalidade, factores psicológicos e de auto-percepção, aptidões cognitivas, percepção de saúde e satisfação em geral com a vida ^[167].

Ribeiro considera, ainda, que o conceito de HRQOL pode ter dois sentidos diferentes: um mais geral, para o sistema de cuidados de saúde, e outro mais específico, para cada uma das doenças ^[120]. No seu sentido mais geral, a HRQOL refere-se a qualidade de vida que está dependente das doenças, de qualquer doença que as pessoas têm, dizendo respeito ao impacto dessa doença e do seu tratamento na qualidade de vida das pessoas. Num sentido mais específico, refere-se às limitações impostas por uma doença específica

na qualidade de vida da pessoa ^[120].

Para *Kaplan e Bust* o termo HRQOL deve ser usado para distinguir os efeitos da doença de outros factores que influenciam as percepções dos indivíduos, incluindo a satisfação com o emprego e factores ambientais.

Pelo que foi mencionado, constata-se, assim, que os conceitos QOL e HRQOL apresentam vários pontos de intersecção e interligação, sendo mesmo normalmente utilizados como sinónimos quando aplicados no sistema dos cuidados de saúde. Contudo, é necessário saber distingui-los. A QOL é um conceito genérico, amplo, que inclui a avaliação do indivíduo em todos os aspectos da sua vida, tais como a segurança do ambiente em que vive, o grau em que sente que tem acesso aos cuidados de saúde e aos serviços sociais, e o seu estado espiritual actual ^[121,160]. É um conceito que se aplica a todas as pessoas, saudáveis ou não saudáveis e a pessoas com qualquer tipo de doença, permitindo identificar e comparar a qualidade de vida e as suas dimensões entre os diversos grupos ^[121]. Por sua vez, a HRQOL refere-se aos aspectos que estão directamente relacionados com os sintomas da doença e com o seu tratamento, isto é, refere-se àquela qualidade de vida que está directamente dependente do impacto da doença e do seu tratamento ^[120,121,160]. Trata-se, assim, de um conceito específico da doença, ou de uma doença em particular, só podendo ser aplicado às pessoas que têm doença e não a pessoas saudáveis, ou a pessoas com uma doença específica e não a pessoas com outra doença ^[121]. É uma expressão que se utiliza quando se pretende analisar as limitações impostas por uma doença específica, ou por qualquer doença na qualidade de vida ^[120].

1.3.3. MÉTODO WHOQOL

Segundo a OMS, a definição de QOL assenta na “percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, dentro do contexto dos sistemas de cultura e valores nos quais está inserido e em relação aos seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações ^[134]. Este conceito é abrangente, influenciado de forma complexa pela saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e suas relações com

características salientes do respectivo meio ^[168].

Um conjunto de peritos de diferentes culturas chegou a consenso relativamente à construção desta definição, e concluiu que o conceito de QOL tem subjacentes três aspectos elementares: subjectividade, multidimensionalidade, e presença de dimensões positivas e negativas ^[168,169,170].

Esta definição surge como uma vasta abrangência multidisciplinar, que é substancialmente diferente do conceito tradicional, que associa a qualidade de vida aos aspectos mais estritamente relacionados com a saúde ^[168,170].

A necessidade de criação de um instrumento de medida da QOL com enfoque transcultural levou a que a OMS desenvolvesse um estudo multicêntrico, realizado em vários países, com diferentes níveis de industrialização, acesso a cuidados de saúde, diferente grau de importância das relações familiares, espiritualidade, participação comunitária, entre outros, proporcionando a participação de diversos centros de diferentes culturas na operacionalização dos domínios de avaliação da QOL, bem como, na elaboração de questões e escalas de resposta, equivalência, tradução e implementação de testes de campo ou em estudos piloto em cada um dos países envolvidos ^[170].

O resultado desse trabalho é o questionário de QOL WOHQOL-100, que surgiu então como protocolo, e permite uma abordagem internacional de avaliação de parâmetros, ^[171] bem como a inclusão de itens propostos a nível nacional, de modo a possibilitar que o constructo da qualidade de vida utilizado pudesse englobar especificidades culturais e linguísticas, e fosse conceptualmente equivalente nas diferentes línguas dos centros participantes no desenvolvimento do instrumento ^[171]. O questionário WOHQOL-100 é multidimensional e engloba 25 facetas (1 geral e 24 específicas) num total de 100 questões, sendo cada uma das facetas avaliada com quatro questões, organizadas em seis domínios distintos ^[171].

Após a elaboração do WOHQOL-100, foram admitidos novos centros internacionais interessados na aplicação do instrumento, um dos quais o Centro português da WOHQOL (Coimbra), que procedeu a validação do

questionário para a população portuguesa, cumprindo todas as fases do protocolo criado pela OMS para a validação internacional do instrumento ^[171].

A necessidade de um instrumento mais reduzido para uso em extensos estudos epidemiológicos originou o desenvolvimento por parte da OMS, de uma versão breve do WOHQOL-100, com vinte e seis itens: o WOHQOL-Bref, que abrevia o preenchimento num espaço de tempo mais reduzido, preservando contudo as características psicométricas ^[170,171,173]. Os critérios de selecção de perguntas para a versão breve foram simultaneamente conceptuais e psicométricas. Em primeiro lugar, cumprindo o objectivo de preservar o carácter abrangente do instrumento original e, em segundo, seleccionando as perguntas que melhor representavam a faceta em questão ^[171]. Neste sentido, os itens que compõem o WOHQOL-Bref foram seleccionados, tendo em conta a sua capacidade de explicar uma proporção substancial da variância dentro da faceta e domínio que integravam, a sua relação com o modelo geral da qualidade de vida e a sua capacidade discriminativa ^[142,171].

Este constructo é constituído por 26 perguntas relativas à QOL, duas das quais mais gerais, relativas a percepção geral da qualidade de vida e à percepção geral da saúde, pelo que as restantes representam cada uma das 24 facetas específicas que constituem o instrumento original. Neste sentido, enquanto que na versão longa do instrumento da avaliação da qualidade de vida da OMS, cada uma das facetas é examinada por 4 perguntas, no WOHQOL-Bref cada uma das 24 facetas é avaliada apenas por uma questão. Desta forma, o instrumento conserva as 24 facetas do WOHQOL-100 e mantém a essência subjectiva e multidimensional do conceito de qualidade de vida ^[171]. Os itens que compõem o instrumento foram formulados de acordo com a metodologia específica da OMS-WOHQOL Group, e estão organizadas em escalas de resposta tipo Likert de 5 pontos. As escalas correspondem a quatro dimensões de avaliação: intensidade, capacidade, frequência e avaliação ^[134].

O WOHQOL-Bref está subdividido em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente, cada um dos quais constituído por um conjunto de facetas de acordo com o esquema do quadro (Quadro 3) ^[134]. A análise dos itens extraídos mostrou que uma estrutura factorial de quatro domínios era a que melhor se adequava aos resultados obtidos. Esta estrutura, ainda que contrastando com a estrutura original, baseada em seis domínios, mostrou-se consistente com os resultados empíricos obtidos noutros estudos ^[170,172].

Quadro 3 - Estrutura do WHOQOL-Bref: Domínios e Facetas

Domínio I – Físico		
F1 (Q3)	Dor e desconforto	
F2 (Q10)	Energia e fadiga	
F3 (Q16)	Sono e repouso	
F9 (Q15)	Mobilidade	
F10 (Q17)	Actividade da vida diária	
F11 (Q4)	Dependência de medicação ou tratamentos	
F12 (Q18)	Capacidade de trabalho	
Domínio II – Psicológico		
F4 (Q5)	Sentimentos positivos	
F5 (Q7)	Pensamento, aprendizagem, memória e concentração	
F6 (Q19)	Auto-estima	
F7 (Q11)	Imagem corporal e aparência	
F8 (Q26)	Sentimentos negativos	
F24 (Q6)	Espiritualidade/ religião/ crenças pessoais	
Domínio III – Relações Sociais		
F13 (Q20)	Relações pessoais	
F14 (Q22)	Apoio social	
F15 (Q21)	Actividade sexual	
Domínio IV – Ambiente		
F16 (Q8)	Segurança física	
F17 (Q23)	Ambiente no lar	
F18 (Q12)	Recursos económicos	
F19 (Q24)	Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade	
F20 (Q13)	Oportunidades para adquirir novas informações e competências	
F21 (Q14)	Participação e/ou oportunidades de recreio e lazer	
F22 (Q9)	Ambiente físico (poluição/ barulho/ trânsito/ clima)	
F23 (Q25)	Transporte	
FG Qualidade de vida geral e percepção geral de saúde		
F (Faceta)	FG (Faceta Geral)	Q (Questão)

1.3.4. SOCIALIZAÇÃO

O nível de desenvolvimento sócio-emocional dos jovens é igualmente importante quando abordamos o problema da adesão ao tratamento. De um modo geral, as crianças progridem de um estado de grande dependência com uma forte ligação aos pais, da infância até aos primeiros anos pré-escolares, a uma consciência crescente e a um desejo de amizade e contactos com pares durante a escolaridade elementar, e posteriormente a uma preocupação com a aceitação por pares e independência pessoal durante a adolescência. O início da adolescência é, em particular, um período de rápido desenvolvimento cognitivo, social e emocional, e de mudança física ^[174]. Os conflitos com os pais tendem a aumentar e as relações sociais tornam-se perturbadas. Não é senão antes do final da adolescência e entrada na vida adulta, que as relações pais/adolescentes se tornam menos conflituosas e mais equilibradas ^[175].

Estas diferentes necessidades emocionais e sociais podem ter um impacto dramático na forma como a doença é gerida, e representar diferentes tipos de barreiras à adesão ao tratamento. Sobretudo nos adolescentes e jovens adultos, é comum observar negarem ou negligenciarem os seus cuidados de saúde para evitarem parecerem diferentes dos seus pares ^[176].

Por outro lado, uma doença crónica pode interferir com as tarefas de desenvolvimento dos adolescentes e jovens adultos tornando-os mais vulneráveis a problemas psicológicos e sociais. Restrições das actividades físicas, interrupção das actividades diárias e alterações no estilo de vida devido a protocolos de tratamento intensivos podem também limitar as relações com pares ^[177].

A interacção social com pares pode ser avaliada nos seus aspectos comportamentais (competências sociais), emocionais (ansiedade social) e cognitivos (competência percebida/auto-estima social). Em relação a aspectos comportamentais, a maioria dos estudos limitam a interacção com pares à competência social referida pelos pais (a qual é definida como uma combinação de actividades recreativas e sociais) e à realização escolar ^[178].

Alguns estudos encontram níveis mais baixos de competência social, quando comparados com grupos controlo saudáveis ^[179] ou com dados normativos de adolescentes saudáveis ^[180]. Contudo, outros investigadores não encontram diferenças em relação a grupos controlo saudáveis ^[181].

Competências sociais adequadas elevam as interacções positivas com pares e parecem ter uma influência positiva na auto-estima. Competências sociais inadequadas, pelo contrário, estão relacionadas com o isolamento, ansiedade social e consequências negativas a longo termo ^[111].

Torna-se essencial para os adolescentes e jovens adultos com doença crónica a disponibilidade de competências sociais adequadas, devido à vulnerabilidade do seu desenvolvimento social ^[111].

Sabemos que na PKU, situações de co-morbilidade, incluindo depressão e ansiedade, por vezes associadas à doença, podem também colocar barreiras à capacidade dos indivíduos para manterem relações interpessoais adequadas e uma QOL satisfatória ^[111].

Para além disso, os défices na função executiva, já referidos e bem documentados nesta população, constituem um grupo de competências cognitivas e comportamentais inter-relacionadas responsáveis pela actividade dirigida para objectivos, incluindo atenção, planeamento, organização, inibição comportamental e interacção social ^[182].

O desenvolvimento pessoal e interpessoal são elementos fundamentais na promoção de sujeitos autónomos, capazes de agir com eficácia nos diferentes contextos de vida ^[111].

Por esta razão, a necessidade da avaliação psicológica na área da socialização torna-se evidente, se optarmos por uma perspectiva de desenvolvimento integrado, na qual se valoriza não só o desenvolvimento cognitivo dos sujeitos, mas também o seu desenvolvimento social e pessoal.

1.3.5. A AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE DESENVOLVIMENTO GLOBAL

Durante muitos anos, os estudos sobre doentes com PKU rastreados e tratados precocemente mostraram que o nível de desenvolvimento mental parecia ser preservado, se fosse mantido um “bom” controlo dietético durante a infância, ou seja, valores de fenilalanina plasmática (Phe) ≤ 6 mg/dL ^[111].

O quociente intelectual (QI) é frequentemente utilizado como uma das medidas chave para avaliar os resultados na fenilcetonúria tratada. Um dos motivos reside no facto dos testes de QI serem medidas *standard* com alta objectividade e confiança, e serem também indicadores válidos das competências intelectuais. No entanto, sabe-se que os valores globais de QI são ineficazes para prever dificuldades nas áreas de funcionamento neuropsicológico específicas, implicadas em tarefas escolares, profissionais e mesmo ao nível do comportamento social ^[111].

De facto, os estudos retrospectivos de doentes diagnosticados e tratados precocemente revelaram que o nível de desenvolvimento intelectual (QI) global poderia ser preservado, se fosse mantido um bom controlo dietético durante a infância ^[183]. Contudo, os défices observados por alguns investigadores em áreas cognitivas específicas, e as diferenças observadas entre indivíduos fenilcetonúricos e os seus pares não afectados no comportamento e percepção do *self*, sugerem um grau de alterações neurobiológicas que deveriam ser investigados ^[184].

Tendo em conta os valores de QI global, as competências cognitivas específicas, as competências ao nível da realização académica e as competências sócio-emocionais de crianças, adolescentes e jovens adultos fenilcetonúricos, os resultados da investigação nesta área mostram que outras variáveis têm que ser consideradas, se pretendermos ter uma perspectiva compreensiva desta população, da sua capacidade de adaptação à doença crónica, e do seu desenvolvimento sócio-emocional ^[111].

Os défices na função executiva, já referidos e bem documentados nesta população, constituem um grupo de competências cognitivas e

comportamentais inter-relacionadas responsáveis pela actividade dirigida para objectivos, incluindo atenção, planeamento, organização, inibição comportamental e interacção social ^[182].

As dificuldades de atenção e as dificuldades comportamentais interferem com a auto-estima e com o desenvolvimento emocional, podendo condicionar a capacidade de adaptação sócio-afectiva do indivíduo nos diferentes contextos de vida. A capacidade de planeamento, a organização e o controlo de impulsos (inibição comportamental) são competências necessárias para conseguir um bom controlo metabólico na PKU: contar gramas de Phe, recordar a quantidade de Phe permitida, manter os suplementos, inibir a escolha impulsiva de alimentos e planear menus são competências que requerem uma robusta função executiva. Sem uma boa função executiva segue-se um ciclo vicioso, no qual uma pessoa não consegue resistir a alimentos proibidos ou esquece-se de tomar a fórmula especial, o que leva a níveis elevados de Phe e piora ainda mais a função executiva ^[111].

A avaliação cognitiva e neuropsicológica nesta população é uma mais-valia na adequação do controlo dietético, e nas decisões que o indivíduo poderá tomar na sua vida adulta relativamente ao tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJECTIVOS

Considerado que:

A PKU é uma doença hereditária do metabolismo das proteínas, que tem como único tratamento uma dieta restrita em alimentos comumente considerados de primeira necessidade (carne, peixe, leite, ovos, pão, etc.), e que se mantém por toda a vida do indivíduo;

A principal característica desta patologia é um atraso no desenvolvimento mental quando a dieta não é cumprida desde os primeiros dias de vida;

Na alimentação destes doentes é introduzida uma gama de alimentos especiais de venda condicionada (receita médica com comparticipação a 100%, adquiridos no CGM) e a suplementação proteica efectuada por suplementos dietéticos prescritos por receita médica, com indicações específicas das tomas ao longo do dia;

Desde o início do tratamento, nos primeiros dias de vida, toda a família é envolvida e estimulada a cumprir criteriosamente as restrições alimentares;

A QOL é um factor subjectivo e multidimensional, que avalia questões de socialização, relação com os outros, autocontrolo, timidez social;

Sendo a PKU uma doença crónica, que condiciona as escolhas dos indivíduos a nível alimentar, reflecte-se no seu estilo de vida e, por isso, na percepção que estes têm da sua qualidade de vida.

Objectivo Geral

A importância do cumprimento de uma dieta restrita em proteínas na avaliação da qualidade de vida na Fenilcetonúria.

Os objectivos específicos deste trabalho foram:

- ✓ Fazer a caracterização sócio demográfica da população adulta com fenilcetonúria, rastreada e tratada precocemente;
- ✓ Avaliar de que forma a qualidade do controlo dietético está relacionada com a qualidade de vida nos domínios físico, psicológico, relações sociais e ambiente dos indivíduos jovens adultos com PKU;
- ✓ Avaliar de que forma a qualidade do controlo dietético está relacionada com a percepção do comportamento social dos indivíduos jovens adultos com PKU;
- ✓ Avaliar de que forma a qualidade do controlo dietético está relacionada com o quociente intelectual

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. PROCEDIMENTOS DE INVESTIGAÇÃO

Foi realizado um estudo observacional descritivo com a população de doentes com PKU do Centro de tratamento do CGM – Porto, da Madeira e dos Açores. O grupo é constituído por 60 jovens adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 29 anos. A nossa amostra foi recolhida no Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães no Porto - Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, entre Fevereiro e Junho de 2010.

Após consentimento prévio, os questionários foram administrados na consulta de Psicologia no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães quando os doentes vinham à consulta, no entanto como nem todos tiveram consulta neste período, efectuamos envio dos questionários por correio, inclusive para a Madeira e Açores, tendo sido pedida colaboração às equipas médicas e técnicas destes locais. Foram garantidas a confidencialidade e o anonimato a todos os doentes, sendo também pedido o seu consentimento informado.

A forma de preenchimento dos questionários foi auto-administrada, tendo sido esclarecidas algumas dúvidas quando surgiam em ambiente de consulta. Os testes de inteligência geral para avaliação do QI (WAIS III) são efectuados por rotina na consulta de Psicologia do CGM (inclusivé dos indivíduos das Ilhas), existindo já em base de dados na Consulta de Psicologia. Quanto aos dados relativos ao cumprimento dietético, mediana de Phe no último ano, e ao cumprimento das tomas das misturas de a.a., estes foram recolhidos junto da equipa consulta de nutrição do CGM, bem como junto das equipas das consultas de Metabolismo do Hospital Cruz de Carvalho no Funchal e do Hospital do Santo Espírito em Angra do Heroísmo, Açores. Os dados relativos aos valores de rastreio e de confirmação da Phe fazem parte da base de dados da Comissão Nacional de Diagnostico Precoce, tendo sido cedidos com prévio consentimento e conhecimento do projecto deste estudo.

3.2. MATERIAIS

Para avaliação da QDV foi utilizado um questionário validado para a população portuguesa, o **WHOQOL-Bref**, e para a avaliação do nível de desenvolvimento socio-emocional foi utilizada a **Bateria de Socialização BAS-3**, também validada para a população adolescente e jovem adulta portuguesa. Ambos os testes fazem parte dos instrumentos de avaliação da consulta de psicologia do CGM.

Neste estudo foi utilizado o questionário *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL) na versão Bref da OMS, WHOQOL Group ^[134], adaptado para a população portuguesa por Maria Cristina Canavarro e colaboradores (2007), do Centro Português para a Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde ^[172].

3.2.3. WHOQOL-Bref

O **WHOQOL-Bref** é um questionário composto por 26 itens, e está organizado em 4 domínios: Físico, Psicológico, Relações Sociais e Ambiente. Cada um dos domínios é constituído por um conjunto de facetas, sendo uma delas relativa à qualidade de vida geral. Cada faceta é avaliada através de uma questão a que corresponde um item, excepto no caso da qualidade de vida geral, a qual é avaliada por dois itens, um sobre a QDV geral e o outro sobre a percepção geral da saúde. As respostas deste questionário estão formuladas para 4 escalas de resposta de tipo Likert de 5 pontos (*intensidade, capacidade, frequência e avaliação*), e encontram-se enunciadas quer de forma positiva, quer de forma negativa. A escala de resposta de *intensidade* refere-se ao grau de medida em que a pessoa experiencia um *estado* ou situação (e.g., intensidade da dor); a escala de resposta *capacidade* diz respeito à disponibilidade pessoal para *sentimento, estado* ou *comportamento*; a escala de *frequência* prende-se com o número de vezes em que ocorre um *estado* ou *comportamento*; por último, a escala de *avaliação* refere-se à percepção de um *estado, capacidade* ou *comportamento* ^[172].

Este questionário permite avaliar a qualidade de vida de indivíduos adultos. Pode ser utilizado tanto em doentes, com qualquer tipo de patologia, como em pessoas

da população geral sem nenhuma doença em particular. Pode ser aplicado através das modalidades de auto-preenchimento ou de entrevista, e não requer um nível mínimo de instrução; a sua aplicação exige apenas que o indivíduo tenha capacidade para compreender as perguntas que constituem o instrumento [172].

A interpretação dos resultados deste constructo é feita de forma linear: resultados mais elevados correspondem a uma melhor qualidade de vida. No entanto, devido à natureza multidimensional do conceito de QDV subjacente ao instrumento, os resultados foram analisados em função das pontuações obtidas nos quatro domínios, não existindo uma “pontuação geral” do instrumento. As indicações sobre a QDV geral apenas são efectuadas através dos resultados obtidos na faceta que avalia a qualidade de vida em geral e a percepção da saúde [172].

O WHOQOL-Bref apresenta valores aceitáveis de consistência interna, avaliada pelo *alfa de Cronbach*, de cada um dos quatro domínios. Esta medida varia entre .66 (Domínio *Relações Sociais*) e .84 (Domínio *Físico*). Para todos os domínios são referidas diferenças estatisticamente significativas entre doentes e saudáveis apresentando, estes últimos indivíduos, pontuações mais elevadas de qualidade de vida. A estabilidade temporal dos resultados (teste-reteste) é aceitável ou mesmo boa, considerando a amplitude das correlações que variam de .66 (Domínio *Físico*) a .87 (Domínio *Ambiente*) [172].

3.2.2. A BATERIA DE SOCIALIZAÇÃO (AUTO-AVALIAÇÃO): BAS-3

A Bateria de Socialização (auto-avaliação) conhecida com BAS-3 de Silva e Martorell (1989) foi seleccionada, sobretudo, por ser uma escala adaptada à população portuguesa [173,185]. Por outro lado, têm também outras vantagens, nomeadamente:

- ✓ tratar-se de uma versão para auto-avaliação que permite ao examinador determinar qual a percepção que os sujeitos têm relativamente ao seu comportamento social;
- ✓ o facto das cinco escalas de socialização (i.e. consideração pelos outros, auto-controlo nas relações sociais, isolamento social,

ansiedade social/timidez e liderança) abordarem áreas específicas que são tidas, frequentemente, como possíveis focos de problemas comportamentais;

- ✓ por fim, o facto de o tempo de aplicação ser reduzido (+/- 15 min.) e o intervalo de idades bastante abrangente (11-18 anos), havendo também estudos com jovens adultos ^[173].

A BAS-3 procura avaliar o desenvolvimento social a partir da percepção dos indivíduos acerca do seu próprio relacionamento social/interpessoal, entendido como o comportamento interpessoal e grupal do sujeito com os outros ^[185], permitindo explorar aspectos relacionais de personalidade escassamente reconhecidos noutros instrumentos de avaliação similares.

A BAS-3, composta por 65 itens, permite obter um perfil da percepção do comportamento social do sujeito em função de 5 dimensões, que vieram dar lugar a um igual número de sub-escalas:

- ✓ consideração com os outros (Co),
- ✓ auto-controlo nas relações sociais (Ac),
- ✓ Isolamento social (Is),
- ✓ ansiedade social/timidez (At),
- ✓ liderança (Li).

Das cinco escalas referidas, as três primeiras referem-se a aspectos positivos ou facilitadores da interacção e as duas últimas a aspectos negativos perturbadores ou inibidores do comportamento interpessoal adequado.

Para além destas sub-escalas, a BAS-3 dispõe ainda de uma sub-escala de *sinceridade* constituída por 10 itens cujo objectivo é o de avaliar a sinceridade das respostas dadas pelos sujeitos.

Este instrumento de auto-resposta dispõe de um tipo de resposta dicotómica (sim/não) em que o sujeito deve indicar, para cada item, se a frase corresponde ou não ao seu comportamento habitual. Em cada sub-escala, a pontuação é obtida a partir da soma das respostas, sendo a pontuação máxima possível de obter em cada uma delas igual ao número de itens que as constituem.

Quadro 4 - Base conceptual da Bateria de Socialização (BAS-3) ^[185]

Escalas	Definição	Nº itens	Exemplo de itens
Consideração com os outros	Procura avaliar a sensibilidade social ou preocupação pelos outros, particularmente por aqueles que têm problemas e são ignorados ou desprezados.	14	11 - Ajudo os outros quando têm problemas.
Auto-controlo nas relações sociais	Constitui-se como uma dimensão claramente bipolar que representa, no seu pólo positivo, respeito pelas normas e regras sociais que facilitam a convivência com base no respeito mútuo e, no pólo negativo, comportamentos agressivos impositivos de teimosia e indisciplina.	14	36 - Quando quero falar, peço a palavra e espero a minha vez 40 - Grito e exalto-me com facilidade.
Isolamento social	Detecta o afastamento do sujeito em relação aos outros, tanto passivo como activo, até chegar ao extremo que corresponde a um claro isolamento.	14	8 - Evito o contacto com os outros.
Ansiedade social/timidez	Avaliação de diferentes manifestações de ansiedade (medo, nervosismo,...) associadas a reacções de timidez (vergonha, abatimento,...) nas suas relações sociais.	12	18 - Tenho dificuldade em expressar-me, inclusive quando me fazem uma pergunta, custa-me responder. 43 - Sou tímido.
Liderança	Avaliação da popularidade, iniciativa, ascendência, confiança em si mesmo e espírito de serviço.	12	6 - Gosto de dirigir actividades de grupo.
Sinceridade	Avaliação da sinceridade das respostas dadas.	10	7 - Todas as pessoas me agradam.

Fidelidade

A fidelidade, que diz respeito à consistência interna da medida assim como à estabilidade temporal da mesma, foi feita através dos métodos *Alpha de Cronbach* e *Split-half*. Os coeficientes assim calculados alcançaram bons resultados, apesar do número reduzido de itens que constitui cada escala (Quadro 5). A única excepção vai para a escala S, formada por 10 itens, que obtém um valor de .63. Este facto acaba por ser atenuado se for tido em consideração o valor obtido através do método *Split-Half* (.66).

Quadro 5 - Estudo de fidelidade da BAS-3

Escalas	<i>Alpha de Cronbach</i>	<i>Split-Half</i>
Consideração com os outros (Co)	.75	.74
Auto-controlo nas relações sociais (Ac)	.73	.74
Isolamento social (Is)	.72	.71
Ansiedade social/timidez (At)	.73	.72
Liderança (Li)	.69	.68
Sinceridade (S)	.63	.66

Validade Preditiva

Um teste é considerado preditivo quando mantém uma correlação elevada com um critério preditivo.

No caso da BAS-3 foi analisada a relação entre esta bateria e a inteligência geral, TIG-1 (Teste dos dominós).

Os resultados encontrados foram bastante baixos e não significativos. Com base nestes resultados concluiu-se que não se verificou qualquer relação entre as escalas da BAS-3 e a inteligência geral.

Interpretação de Resultados

A correcção é feita automaticamente pelo programa de cotação, que apresenta as pontuações directas (resultados brutos) assim como a respectiva conversão em resultados padronizados: percentis (PC).

As pontuações directas (PD) das escalas da BAS-3, que correspondem ao cálculo dos resultados por escala, deverão ser, posteriormente, comparadas com os resultados obtidos pela amostra normativa. Esta comparação só é possível através da transformação das pontuações directas em pontuações derivadas com significado universal, que neste caso correspondem a percentis.

A pontuação percentual, identificada como percentil fornece informações relacionadas com a posição que o sujeito ocupa em relação ao grupo normativo. Por exemplo, um percentil de 63 numa determinada escala significa que o

resultado é igual ou superior ao alcançado por 63% dos sujeitos do grupo normativo; e consequentemente, o seu resultado apenas é ultrapassado por 37% dos sujeitos que pertencem a esse mesmo grupo normativo.

A partir da análise dos valores percentílicos alcançados pelo sujeito - e da sua interpretação consoante as escalas sejam facilitadoras da socialização (Co, Ac, e Li) ou inibidoras da mesma (Is e At) – assim como dos dados recolhidos em diferentes contextos ou junto de várias fontes, podem-se delinear propostas de intervenção.

3.2.3. O NÍVEL INTELECTUAL

O nível de desenvolvimento intelectual (QI) sempre foi usado como uma das medidas chave para avaliar os resultados da PKU tratada. A razão reside não só no facto dos testes de QI serem medidas estandardizadas com alta objectividade e confiança, mas também porque os testes de QI são indicadores válidos das competências intelectuais, ou seja, o QI é um dos melhores preditores individuais do sucesso escolar e profissional ^[186,187,188].

Relativamente aos adultos, a WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale - III) é a escala utilizada em Portugal.

A WAIS-III permite recolher, num espaço de tempo relativamente curto, uma grande quantidade de informação sobre os pontos fortes e fracos do funcionamento intelectual de um indivíduo. A análise factorial dos dados de aferição da WAIS-III suporta um modelo composto de quatro índices factoriais: Compreensão Verbal, Organização Perceptiva, Memória de Trabalho e Velocidade de Processamento.

Organização da Escala

A WAIS-III contém um total de 14 subtestes (Quadro 6).

Quadro 6 - Lista dos subtestes que constituem as subescalas Verbal e de Realização da WAIS-III

Verbal	Realização
2. Vocabulário (Voc)	1. Completamento de gravuras
4. Semelhanças (Sem)	3. Código(Cd)
6. Aritmética (Ari)	5. Cubos (Cb)
8. Memória de Dígitos (MD)	7. Matrizes (Mt)
9. Informação (Inf)	10. Disposição de Gravuras (DG)
11. Compreensão (Com)	12. Pesquisa de Símbolos (PS) ^a
13. Sequência de Letras e Números (SLN) ^b	14. Composição de Objectos (CO) ^c

^a Subteste suplementar que apenas poderá substituir o subteste Código.

^b Subteste suplementar que apenas poderá substituir o subteste Memória de Dígitos.

^c Subteste opcional que poderá substituir qualquer subteste de realização.

Obtém-se, a partir da avaliação, um QI Global, um QI Verbal e um QI de Realização. Uma análise mais qualitativa pode ser feita a partir da análise do perfil psicométrico elaborado a partir dos níveis de realização do indivíduo (valores padronizados) em cada um dos 11 subtestes.

3.3. PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versão 11.5.0 for Windows)

Foram utilizadas técnicas paramétricas de acordo com as características dos dados. A análise descritiva consistiu no cálculo da média (m) e desvio padrão (dp) para o QCD, QI, da escala BAS-3 e WHOQOL-Bref.

Para apresentação de pares de grupos foi utilizado o teste *t-Student*, para amostras independentes, uma vez que a distribuição da população é normal.

Quando comparados três grupos, utilizou-se a análise de variância univariada (ANOVA). Quando a diferença entre as médias foi significativa, utilizou-se o teste Tukey, para verificar os grupos que diferem entre si.

O grau de relação entre as variáveis foi quantificado através do coeficiente de correlação de Pearson (r), uma vez que as variáveis apresentam uma distribuição normal.

Consideram-se estatisticamente significativas os efeitos cujo *p-value* for inferior ou igual a 0,05 ^[189,190,191].

3.4. CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Caracterização da População Adulta seguida no Centro de Genética Médica e Regiões Autónomas

Neste estudo, foram caracterizados todos os casos de PKU adultos (com 18 anos completos até 31 de Maio de 2010), diagnosticados pelo rastreio neonatal, a ser seguidos nos Centros de Tratamento do CGM - Porto, Madeira e Açores, num total de 60 indivíduos, sendo que, 52 pertencem ao CGM, 5 ao Centro de Tratamento da Madeira e 3 aos Centros de Tratamento dos Açores (Ponta Delgada e Angra do Heroísmo).

Uma vez que o rastreio neonatal se iniciou em Portugal em 1979, com cobertura nacional a partir de 1980, todos os indivíduos desta população têm, à data deste estudo, idade inferior a 30 anos. Assim sendo, as idades situam-se entre os 18 e os 29 anos ($m=21,8$; $dp=3,1$), sendo que 35 são raparigas (58%) e 25 são rapazes (42%).

Foram excluídos deste estudo 5 indivíduos por estarem ausentes do país por emigração, embora mantenham contacto com o centro de tratamento. Excluímos também 4 indivíduos que, devido ao diagnóstico de HFA moderada não têm restrições dietéticas.

Fizeram ainda parte dos critérios de exclusão a associação de outras patologias que tornam os indivíduos incapacitados a responder aos questionários, num total de 2 indivíduos.

Do total de 48 indivíduos inquiridos, obtivemos respostas de 32.

O grupo clínico passa assim a ser constituído por 32 adultos jovens com PKU, rastreados precocemente, com idades compreendidas entre os 18 e os 27 anos com uma média 22 anos ($m=22,0$; $dp=2,8$). Nesta amostra verifica-se uma superioridade de elementos do género feminino 22 (68,8%) em relação ao género masculino 10 (31,2%). A maioria reside na zona norte do país (Porto e Braga) e os restantes distribuem-se pelo resto do continente, sendo 1 dos Açores - Ilha Terceira, e 3 da Madeira, conforme se observa na Figura 8.

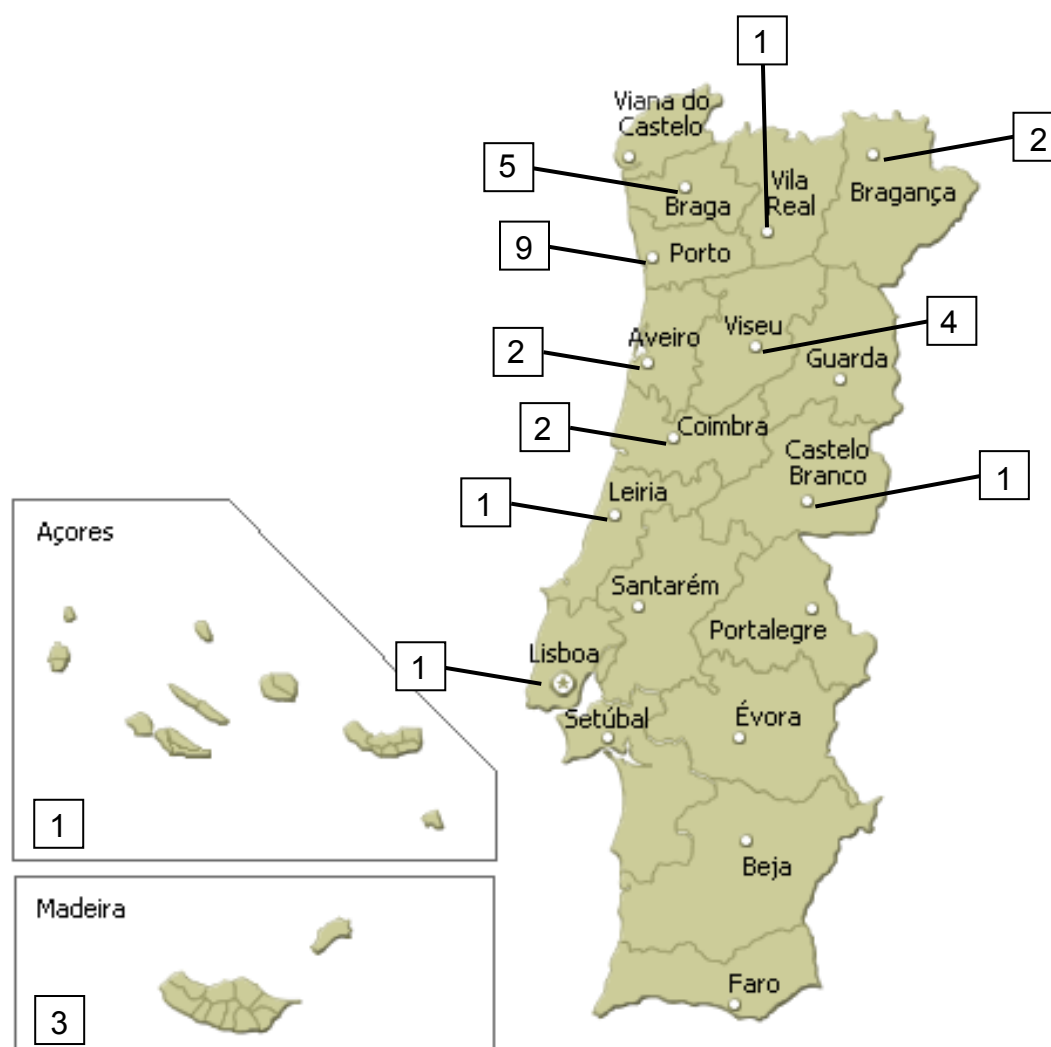


Figura 8 - Distribuição da amostra em função da zona geográfica

No que diz respeito à escolaridade verificamos que 37,5% possui o 12º ano de escolaridade, seguido de 28% que concluíram o 9º ano, 25% frequentam ensino universitário sendo que os restantes 37,5% apenas concluíram o 1º e 2º ciclos do ensino básico. No entanto, verifica-se que 26,6% dos indivíduos auferiram de currículo escolar adaptado, 13% estiveram com currículo escolar alternativo, e 60% frequentaram a escola com currículo normal, ver Figura 9.

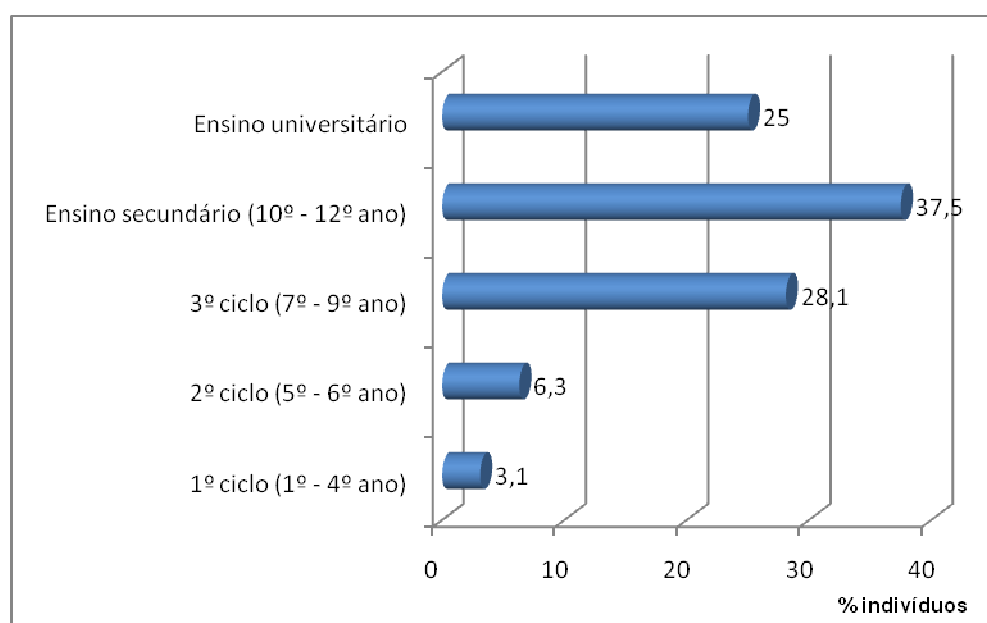


Figura 9 - Escolaridade

No que diz respeito à actividade profissional, seguimos a Classificação Nacional de Profissões do Instituto de Emprego e Formação Profissional - IEFP, introduzindo duas variáveis, “estudante” e “desempregado”. Uma vez que a população é ainda bastante jovem, predominam os estudantes 37,5%, seguida de pessoal dos serviços e vendedores 31,2%, verifica-se também a existência de um número significativo de indivíduos desempregados 18,8%, como se pode observar na (Fig. 10).

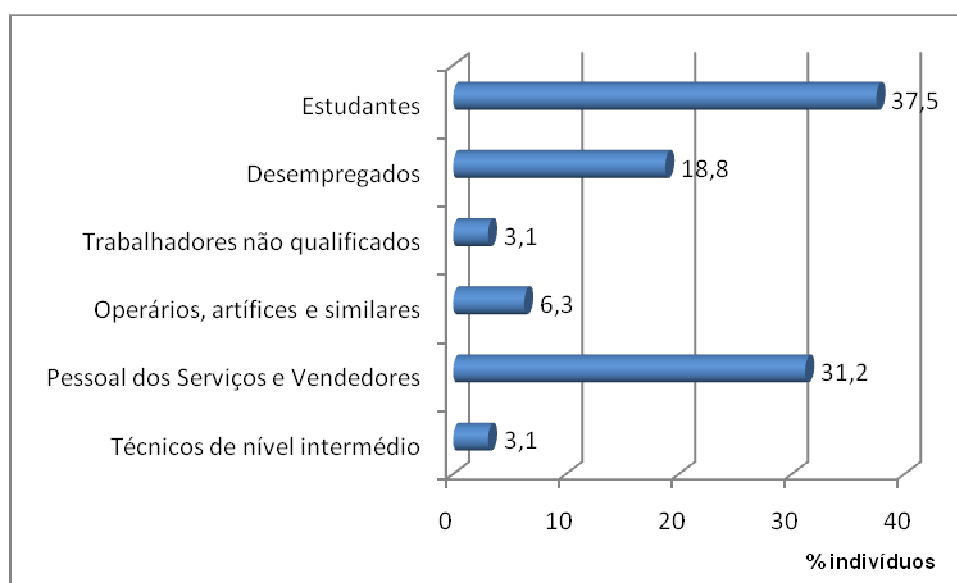


Figura 10 – Classificação das profissões

Sendo esta amostra de adultos jovens, faz todo o sentido falar-se de dependência ou independência relativamente aos progenitores. Deste modo verifica-se que a grande maioria é dependente dos pais (80%), o que está de algum modo relacionado com o estado civil, dado que 83% dos indivíduos são solteiros. Observa-se também que apenas um indivíduo da amostra tem filhos.

Vemos, pelo seguimento da nossa população de rastreio neonatal, que há uma variável importante a considerar se pretendemos entender a variabilidade fenotípica da população fenilcetonúrica: o valor de Phe ao rastreio.

Esta variável, além de permitir classificar as situações de hiperfenilalaninemia, ajuda a compreender a diversidade observada em termos de adaptação à situação de doença crónica e ao desenvolvimento cognitivo e socio-emocional desta população.

A classificação fenotípica definida pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce de acordo com os valores de Phe ao rastreio é a seguinte (Quadro 7).

Quadro 7 - Classificação fenotípica definida pela Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce a partir dos valores de Phe ao rastreio (Vaz Osório et al., 1999).

FENÓTIPO	Valores de Phe ao Rastreio
Normal	< 3,5 mg/dL
HFA	3,5 - 6 mg/dL
PKU moderada	6 - 20mg/dL
PKU Clássica	> 20mg/dL

Tendo em conta a classificação definida pela Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce a partir dos valores de Phe ao rastreio, a nossa população distribui-se da seguinte forma (Quadro 8).

Quadro 8 - Classificação fenotípica da amostra

Fenótipo	Local de Tratamento			TOTAL
	CGM	Madeira	Açores	
PKU moderada	8	2	--	10
PKU Clássica	20	1	1	22
TOTAL	28	3	1	32

No quadro 9 estão representadas esquematicamente as variáveis sócio-demográficas, controlo dietético e quociente intelectual analisadas neste estudo.

Quadro 9 - Análise descritiva das variáveis

VARIÁVEL	n	%
Escolaridade		
1º ciclo (1º - 4º ano)	1	3,1
2º ciclo (5º - 6º ano)	2	6,3
3º ciclo (7º - 9º ano)	9	28,1
Ensino secundário (10º - 12º ano)	12	37,5
Ensino universitário	8	25,0
Currículo escolar		
Normal	20	62,5
Adaptado	8	25,0
Alternativo	4	12,5
Quociente intelectual		
< 80 - <i>atraso moderado</i>	12	37,5
[80,95] - <i>ligeiro</i>	13	40,6
>95 - <i>normal</i>	7	21,9
Profissão		
Estudante	12	37,5
Empregado	14	43,7
Desempregado	6	18,8
Estado civil		
Solteiro	27	84,4
Casado	5	15,6
Nº filhos		
Sem filhos	31	96,6
1 filho	1	3,4
Dependente dos pais		
Dependente	26	81,2
Independente	6	18,8
Permanência na consulta		
Em tratamento	30	93,8
Mudança de Centro de Tratamento	2	6,3
Abandono	--	--
Qualidade de Controlo Dietético *		
< 10 mg/dL <i>"Bom"</i>	15	46,9
[10, 15] mg/dL <i>"Mau"</i>	9	28,1
> 15 mg/dL <i>"Muito mau"</i>	8	25,0
Cumprimento da toma da mistura de a.a.		
Cumpre	22	68,7
Intermitente	8	25,0
Não cumpre	2	6,3

* QCD - valor de Phe plasmática.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. RESULTADOS

Neste capítulo, analisaremos os resultados referentes às hipóteses colocadas para a presente investigação.

4.1.1. ANÁLISE DO QUOCIENTE INTELECTUAL E DA QUALIDADE DO CONTROLO DIETÉTICO COM A ESCALA DA BATERIA DE SOCIALIZAÇÃO (BAS-3)

No quadro 10 apresentamos as pontuações médias e os desvios-padrão do quociente intelectual - QI ($m=88,55$; $dp=15,21$) e da qualidade do controlo dietético - QCD ($m=9,97$; $dp=4,68$).

Quadro 10 - Pontuação da Média Global do Quociente Intelectual e da Qualidade do Controlo dietético

QI		QCD	
m	dp	m	Dp
88,55	15,21	9,97	4,68

No quadro 10, podemos verificar as pontuações médias e desvios-padrão dos participantes, tendo em conta o QI e QCD, nas 6 escalas do BAS-3. Como se verifica a escala com pontuação mais baixa, na média global, é a **Sinceridade** ($m=44,80$; $dp=27,23$), revelando o grau de sinceridade e honestidade com que as pessoas responderam. Por outro lado, a escala com pontuação mais elevada foi **Consideração pelos outros** ($m=63,13$; $dp=31,73$), revelando a forma como os participantes vêem as outras pessoas. Ao nível da QCD <15 a pontuação mais baixa verifica-se na escala **Sinceridade** ($m=48,14$; $dp=26,58$) sendo a pontuação mais elevada na escala **Consideração pelos outros** ($m=60,62$; $dp=31,79$). Na QCD >15 a pontuação mais baixa verifica-se na escala **Ansiedade Social** ($m=25,60$; $dp=40,70$), e a pontuação mais elevada na escala **Consideração pelos outros** ($m=78,80$; $dp=28,63$).

Nos participantes com QI <80 a escala com pontuação mais baixa foi **Sinceridade** (m=45,00; dp=24,20) e a pontuação mais elevada na escala **Consideração pelos outros** (83,00; dp=21,90). Nos participantes com QI entre 80 e 95 a escala com pontuação mais baixa foi **Liderança** (m=39,75; dp=29,30) e a pontuação mais elevada foi na escala **Sinceridade** (m=71,75; dp=22,50). No que diz respeito aos participantes com QI >95 a escala com pontuação mais baixa é a **Sinceridade** (m=41,94; dp=27,95) e a pontuação mais elevada verifica-se na escala **Auto-controlo** (m=63,78; dp=22,95).

Quadro 11 - Pontuações das Médias de QI e QCD na BAS-3

grupo		Consideração pelos outros		Auto- controlo		Isolamento social		Ansiedade social		Liderança		Sinceridade	
		m	dp	m	dp	m	dp	m	dp	M	dp	m	dp
QCD	< 15 mg/dL	60,62	31,79	58,86	22,50	51,33	32,10	59,71	22,43	42,33	27,60	48,14	26,58
	>15,1 mg/dL	78,80	28,63	50,60	30,63	40,40	34,89	25,60	40,70	55,60	37,42	50,00	32,49
QI	<80	83,00	21,90	54,20	26,75	47,40	32,16	53,20	40,78	50,00	37,41	45,00	24,20
	[80;95]	51,50	31,83	47,75	33,79	67,25	35,52	64,75	18,39	39,75	29,30	71,75	22,50
	>95	60,67	35,53	63,78	22,95	45,78	31,68	48,72	29,25	48,28	30,24	41,94	27,95
Global		63,13	31,73	62,13	25,51	47,00	31,72	50,63	29,23	46,60	30,06	44,80	27,23

No passo seguinte, comparamos as médias das 6 escalas do BAS-3 em relação ao QI e QCD. Estes estudos foram realizados recorrendo ao teste *t student* para amostras independentes (QCD), de modo a perceber se as diferenças entre as médias seriam estatisticamente significativas. Recorremos também à *Anova one way* (QI), tendo em conta os efeitos principais das variáveis em questão.

Como podemos verificar no quadro 12, verificam-se diferenças estatisticamente significativas nos valores de QCD na escala **Ansiedade social** [m<15=59,71; m>15=25,60; t(24)=2,60; p< .05], no qual os participantes com níveis mais

elevados na QCD apresentam uma menor ansiedade social em relação aos participantes com níveis mais baixos na QCD.

Quadro 12 - Resultados do teste *t* para a comparação entre médias das escalas do BAS-3 face à Qualidade do Controlo Dietético

	Consideração pelos outros	Auto- controlo	Isolamento Social	Ansiedade Social	Liderança	Sinceridade
QCD	t(24)=-1.168 p=.254	t(24)=.690 p=.497	t(24)=.674 p=.507	t(24)=2,600 p=.016	t(24)=-.905 p=.375	t(24)=-.135 p=.894

Como podemos verificar no quadro 13, não encontramos um efeito principal ao nível do QI nas escalas do BAS-3.

Quadro 13 - ANOVA para o BAS-3 em função do Quociente Intelectual

	Consideração pelos outros			Auto- Controlo			Isolamento Social			Ansiedade Social			Liderança			Sinceridade		
	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.
QI	2	1.19	.321	2	.804	.459	2	.735	.490	2	.459	.637	2	.142	.868	2	2.050	.151
Total		26			26			26			26			26			26	

4.1.2. ANÁLISE DO QUOCIENTE INTELECTUAL E DA QUALIDADE DO CONTROLO DIETÉTICO COM O WHOQOL-BREF

Como podemos verificar no quadro 14, ao nível da média global, a escala, do WHOQOL-Bref, com uma pontuação mais baixa é a **Ambiente** (m=14,44; dp=2,22), sendo mais elevada na escala **Físico** (m=16,50; dp=2,48).

Ao analisarmos o quadro 14, tendo em conta o QCD, tanto os participantes com QCD <15 e >15 apresentam uma pontuação mais baixa na escala **Ambiente** (m=14,01; dp=2,32 e m=15,58; dp=1,82, respectivamente) e mais elevada na escala **Físico** (m=16,00; dp=2,67 e m=17,63; dp=1,64, respectivamente).

Os participantes com QI <80 apresentam uma pontuação média mais baixa na escala **Ambiente** (m=14,66; dp=2,50) e mais elevada na escala **relações sociais** (m=17,34; dp=3,13), com QI entre 80 e 95 pontuam mais baixo na escala **Ambiente** (m=12,50; 2,76) e mais elevado na escala **Relações sociais** (m=15,75; dp=3,06). Os participantes com QI >95 apresentam uma pontuação média mais baixa na escala **Ambiente** (m=14,57; dp=1,90) e mais elevada na escala **Físico** (m=16,80; dp=2,26).

Quadro 14 - Pontuações das Médias de QI e QCD no WHOQOL-Bref

		Domínio Geral		Físico		Psicológico		Relações Sociais		Ambiente	
grupo		m	dp	m	dp	m	dp	m	dp	m	dp
QCD	< 15 mg/dL	15,00	2,37	16,00	2,67	15,08	2,58	14,91	4,00	14,01	2,32
	>15 mg/dL	17,33	2,06	17,63	1,64	16,31	2,79	16,90	3,00	15,58	1,82
QI	<80	16,00	3,16	16,82	1,69	16,12	2,94	17,34	3,13	14,66	2,50
	[80;95]	12,80	3,03	13,96	3,26	14,52	3,09	15,74	3,06	12,50	2,76
	>95	16,21	1,61	16,80	2,26	15,26	2,40	14,60	4,13	14,57	1,90
Global		15,75	2,47	16,50	2,48	15,55	2,61	15,46	3,75	14,44	2,22

De seguida comparamos as médias das 5 escalas do WHOQOL-Bref, em relação ao QI (*Anova one way*) e QCD (*t student* para amostras independentes).

Podemos verificar no quadro 15 diferenças estatisticamente significativas nos valores de QCD na escala **Domínio geral** [$m < 15 = 15,00$; $m > 15 = 17,33$; $t(26) = -2,18$; $p < .05$]. Estes dados indicam que os participantes com valores de QCD > 15 sentem que, a um nível geral, têm uma qualidade de vida melhor em relação aos que apresentam $QCD < 15$.

Quadro 15 - Resultados do teste *t* para a comparação entre médias das escalas do WHOQOL-Bref face a QCD

	Domínio geral	Físico	Psicológico	Relações Sociais	Ambiente
QCD	$t(26) = -2.188$ $p = .038$	$t(26) = -1.412$ $p = .170$	$t(26) = -1.017$ $p = .319$	$t(26) = -1.125$ $p = .271$	$t(26) = -1.522$ $p = .111$

No quadro 16 podemos verificar um efeito principal ao nível do QI na escala **Domínio geral** [$F(2,28) = 4,93$; $p < .05$]. Através da análise do teste de Tukey HSD, verificou-se que os participantes com QI > 95 apresentam um valor médio superior na escala em questão, em relação aos participantes com QI entre 80 e 95 [$m_{\text{Domínio Geral, QI} > 95} (m = 16,21; dp = 1,61)$; $m_{\text{Domínio Geral, QI entre 80 e 95}} (m = 12,80; dp = 3,03)$].

Quadro 16 - ANOVA para o WHOQOL-Bref em função do QI

	Domínio Geral			Físico			Psicológico			Relações Sociais			Ambiente		
	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.	df	F	Sig.
QI	2	4.937	.015	2	2.972	.069	2	.472	.629	2	1.051	.364	2	1.961	.161
Total		28			28			28			28			28	

4.1.3. ANÁLISE DA RELAÇÃO DO QUOCIENTE INTELECTUAL E DA QUALIDADE DO CONTROLO DIETÉTICO COM O BAS-3 E WHOQOL-BREF

a) Correlação entre QI, QCD com as escalas do BAS-3

Analizamos a relação entre as variáveis recorrendo ao coeficiente de correlação de Pearson (r), uma vez que a população apresenta uma distribuição normal. Os resultados apresentam-se no quadro 17.

Desta análise, verificamos a existência de uma relação linear negativa entre o **QCD** e a escala **Ansiedade Social** ($r=-.46$; $p<.05$). Este facto indica-nos que, ao nível dos participantes, quando mais elevado for a qualidade do controlo dietético menor será a ansiedade social.

Da análise da relação do quociente intelectual com as escalas do BAS-3 não se verificaram correlações entre os dados.

Quadro 17 - Análise das relações entre o QI, a QCD com o BAS-3

		Consideração pelos outros	Auto- controlo	Isolamento Social	Ansiedade Social	Liderança	Sinceridade
R de Pearson	QCD	.23	-.13	-.13	-.46*	.18	.02
	QI	-.21	.19	-.08	-.10	.00	-.13

* $p<.05$

b) Correlação entre QI e a QCD com as escalas do WHOQOL-Bref

Analizamos a relação entre as variáveis recorrendo ao coeficiente de correlação de Pearson (r), uma vez que a população apresenta uma distribuição normal. Os resultados apresentam-se no quadro 18.

Na análise efectuada verificamos a existência de uma relação linear positiva entre a **QCD** e a escala **Domínio geral** ($r=.39$; $p<.05$). Esta relação indica-nos que quantos mais elevados são os valores na qualidade do controlo dietético, melhor será a qualidade de vida dos participantes, tendo em conta a escala Domínio geral.

Da análise da relação do QI com as escalas do WHOQOL-Bref não se verificaram correlações entre os dados.

Quadro 18 - Análise das relações entre o QI, a QCD com WHOQOL-Bref

		Domínio Geral	Físico	Psicológico	Relações Sociais	Ambiente
R de Pearson	QCD	.39*	.26	.19	.21	.28
	QI	.18	.12	-.08	-.27	.09

*p<.05

4.2. DISCUSSÃO

Antes de iniciarmos a discussão, importa referir que este é um estudo exploratório, pelo que os seus resultados e conclusões devem ser interpretados como tal, e não deverão ser generalizados.

Começamos por referir os dados obtidos relativamente ao nível de desenvolvimento global dos participantes do estudo.

O Quociente Intelectual (QI) sempre foi utilizado como uma das medidas chave para avaliar os resultados da PKU tratada. Pela caracterização da amostra, verificamos que 61,5% da população tem valores globais de QI acima de 80 (valores normais) [(m=88,55; dp=15,21)], sendo o valor mínimo de 54 e o máximo de 112. No entanto, estes valores são inferiores à média da população geral.

O estudo desta variável é importante, não só por sabermos o quanto a qualidade de controlo dietético está directamente relacionada com o nível de desenvolvimento intelectual global dos indivíduos com PKU, mas também, porque os défices cognitivos específicos encontrados nesta população condicionam a capacidade dos indivíduos se adaptarem aos diferentes contextos da vida com que se vão confrontando ao longo do seu ciclo vital.

Os efeitos de um mau controlo dietético no desenvolvimento global surgem de forma mais evidente nos resultados de uma investigação realizada no âmbito de um doutoramento em 2007, e que envolveu toda a população de indivíduos com PKU seguidos no CGM, quando se consideraram os últimos valores de QI, verificou-se, que 14 em 114 indivíduos tinham valores de QI global inferiores a 80. Todos eles eram casos de PKU clássica (valores de rastreio >20 mg/dL), que estavam “fora de dieta” (valores de Phe > a 6mg/dL) desde os 2 ou 3 anos de idade ^[111].

Na nossa amostra, uma análise mais qualitativa do desempenho dos indivíduos nos diferentes subtestes, mostra-nos que, apesar dos valores globais de QI serem normais, esta população apresenta um perfil específico nas Escalas de

Wechsler (WAIS-III) indiciando défices cognitivos específicos, sobretudo ao nível da função executiva ^[111,192].

Como vamos poder observar à medida que fazemos a caracterização desta população, estes défices podem condicionar aspectos “mais objectivos” da qualidade de vida no que se refere à sua capacidade para se adaptarem com êxito a diferentes contextos (escolar, profissional e social) ^[111]. A capacidade de atenção/concentração, a memória de trabalho, a capacidade de planeamento/orientação para a tarefa, e o controlo de impulsos são competências que condicionam a realização dos indivíduos a nível académico, e também a sua capacidade de gerir de forma adequada a sua dieta (planificação de ementas, responsabilidade pela toma dos suplementos nutricionais e controlo de impulsos para evitar o consumo de alimentos proibidos) e as suas relações sociais (escolares e/ou profissionais) ^[111].

Embora os níveis de qualidade de vida geral possam aparentemente ser normais, quando considerarmos mais adiante a percepção da Qualidade de vida (QOL) dos indivíduos obtido a partir da WHOQOL-Bref, a um nível mais objectivo, vemos algum comprometimento dessa qualidade de vida ao analisamos mais em detalhe algumas das características sócio demográficas da amostra, nomeadamente, o nível de estudos, profissão e nível de independência/ dependência da família.

Assim, a nossa amostra no que respeita à escolaridade revelam o seguinte: a maioria tem o 9º ou 12º ano, no entanto, 37,5% auferiram de apoio educativo individualizado, com currículo adaptado ou alternativo e apoio do ensino especial.

Atentos ao que podem ser as consequências a nível académico dos défices cognitivos específicos observados nesta população, sobretudo em indivíduos com diagnóstico de PKU clássica e mau controlo dietético, desde cedo são mobilizados recursos no sentido de lhes proporcionar uma orientação/intervenção escolar que aumente as suas possibilidades de sucesso. Neste contexto as adaptações curriculares e o apoio pedagógico individualizado são quase sempre sugeridos. Nos casos em que são

detectadas maiores dificuldades de sucesso, recorre-se aos currículos adaptados ou alternativos, e também à orientação para cursos profissionais, após o 8º ano. Do que acaba de ser referido depreende-se a necessidade da intervenção de uma equipa multidisciplinar e a mobilização de recursos junto da família, da escola e, por vezes, da sociedade mais alargada.

Analisando as profissões e o nível de desemprego, vemos também, que a maioria se situa numa classe profissional de nível baixo/médio, e apenas um indivíduo se situa numa classe profissional “Técnica de nível Médio”. Observamos, ainda, que há uma percentagem significativa de indivíduos desempregados 18,8%.

Relativamente à dependência familiar, percebemos que a maioria dos indivíduos é dependente da família, sendo que, apenas 15,5% são casados e destes só um tem filhos. Destes 15,5% que são casados, a maioria vive com os pais ou muito próximo destes.

Embora este facto possa não estar muito díspar do que ocorre com a população geral, a dependência familiar verificada nos adultos não é apenas por razões económicas, mas também por falta de autonomia na gestão da sua dieta. Vemos isto nos casos de jovens adultas que pensam em engravidar: na maioria das vezes, o grande obstáculo está em saberem gerir a sua dieta de forma autónoma.

Por outro lado, a família teve sempre mais dificuldade em deixar que estes indivíduos fossem autónomos. A super protecção e a necessidade de controlo estrito para o cumprimento da dieta, são descritos como sendo os factores condicionantes da dependência familiar ^[113].

Como podemos concluir, há aspectos significativos da vida destes indivíduos, que também são indicadores importantes de QOL e que foram de algum modo condicionados por um mau controlo dietético durante a vida.

Em relação à Qualidade do Controlo Dietético (QCD) que, como já foi referido, pode condicionar directa ou indirectamente aspectos da vida escolar, profissional e sócio-afectiva destes indivíduos, verifica-se que, 53,1% dos

indivíduos têm, em média, um controlo dietético (valores medianos de Phe do último ano) acima do limite máximo considerado seguro [10 mg/dL “mau controlo”; (m=9,97; dp=4,68 mg/dL) (mínimo de 1,4 e máximo de 18,8)]^[2].

Mais ainda, dividindo os valores do “mau” controlo em dois grupos, considerando um intervalo entre 10 e 15 mg/dL e outro acima de 15 mg/dL, verificamos que, 25% dos indivíduos apresentam valores superiores a 15 mg/dL. Podemos a partir destes dados concluir que a dieta é difícil de cumprir, e os doentes nem sempre conseguem esse rigoroso controlo dietético, estando uma grande percentagem “fora do cumprimento dietético”.

No entanto, e apesar dos seus valores de Phe estarem claramente acima dos valores recomendados para a idade, um dado pertinente é que todos os indivíduos frequentam a consulta (metabolismo, nutrição e psicologia), e que apenas dois indivíduos do total da amostra não fazem suplementação de mistura de a.a.. A permanência e assiduidade à tornam possível, que os aspectos relacionados com a saúde física destes doentes, sejam assegurados pela monitorização frequente do seu estado de saúde.

A literatura refere que a mistura de a.a. é crucial no tratamento da PKU, pois constitui a principal fonte de azoto, mas também porque se revela essencial para alcançar um bom controlo metabólico^[2,81,82,83]. O cumprimento, por parte dos doentes, deste requisito dietético, constitui um bom indicador de adesão ou manutenção da terapêutica dietética, sendo mais fácil, voltar a apresentar bom controlo metabólico, do que quando os indivíduos abandonaram o cumprimento da toma das misturas de a.a.^[2,81,82,83].

Quando procuramos correlacionar variáveis directamente ligadas à doença, como a Qualidade de Controlo dietético com algumas das variáveis anteriormente referidas, como o QI global, verificamos que não existe uma relação significativa entre a Qualidade de Controlo Dietético e o QI global actual. Sabemos da literatura e da experiência demonstrada em outros estudos, que o QI global é, muito mais, directamente influenciado pela QCD até aos 10 anos de idade, do que a partir dessa idade^[111]. Desta forma, os resultados por nós encontrados estão de acordo com os dados da literatura.

Provavelmente, avaliações neuropsicológicas específicas mostrariam de forma mais clara o efeito desta variável. Os trabalhos de Huijbregts (Holanda) com adolescentes, e de Weglage (Alemanha) com adultos, apresentados em 2009 na Turquia, referem diferenças significativas ao nível da função executiva entre indivíduos com valores medianos de Phe $\leq$ a 6 mg/dL e $>$ a 6 mg/dL [ESPKU 2009].

Os aspectos relacionados com a competência social destes indivíduos, tendo em conta as características do tratamento da PKU e as atitudes educativas demasiado protectoras e condicionantes da autonomia, que caracterizam estas famílias, sempre foram investigados. Por esta razão a socialização foi também um dos aspectos explorados neste trabalho.

Ao estudarmos os aspectos relacionados com a socialização, os resultados obtidos mostram o seguinte: verifica-se que existe uma correlação linear negativa entre a QCD e a escala *Ansiedade Social* (Bateria de Socialização BAS-3), ou seja, quanto pior é o controlo dietético, menor é a ansiedade social dos indivíduos ($p=0,016$). Isto pode ser explicado devido ao facto de, os indivíduos com pior controlo dietético terem menos consciência relativamente à dieta que devem seguir, e serem mais desinibidos do preconceito da “dieta”. Uma vez que não cumprem, manifestam-se despreocupados e pouco ansiosos em ambientes sociais (sem a pressão de ter que cumprir ou “explicar” a dieta, quando comparados com os indivíduos que com melhor controlo dietético.

Vendo em paralelo os dados atrás referidos com os obtidos no Questionário WHOQOL-Bref, vemos que, este dado é consonante com o *Domínio Geral* de QOL, onde constatamos que os indivíduos com pior controlo metabólico são os que referem um melhor indicador de QOL. Este item avalia a percepção de QOL, efectuada pelo próprio indivíduo. Neste contexto, relativamente ao objectivo mais específico de análise de uma relação da QOL com a Qualidade de Controlo Dietético, verifica-se uma correlação positiva entre esta e o *Domínio Geral* de QOL do WHOQOL-Bref ($p=0,038$). A percepção demonstrada por esta correlação, pode levar a interpretações erróneas se for efectuada uma leitura linear, pois indica-nos que indivíduos com pior controlo metabólico, isto é, valores plasmáticos de Phe mais elevados, referem melhor

qualidade de vida, quando comparados com os indivíduos com melhor controlo metabólico. O que aqui verificamos, por parte do grupo com pior QCD, é uma menor consciência face à necessidade constante de cumprimento das restrições dietéticas e às implicações psico-emocionais da elevação dos níveis de Phe plasmática, nomeadamente, uma menor capacidade de análise crítica das situações e mesmo das questões colocadas pelo questionário.

Quando analisamos os valores obtidos no questionário WHOQOL-Bref, verificamos, de forma geral, que o valor mais baixo se encontra, tanto em indivíduos com “bom controlo” metabólico, como em indivíduos com “mau” controlo metabólico, relacionado com o *Ambiente*. Nesta situação, podemos analisar mais detalhadamente os itens avaliados pelo Domínio *Ambiente*, que são: segurança física, ambiente no lar, recursos económicos, cuidados de saúde e sociais, oportunidade para adquirir novas informações e competências, participação e/ou oportunidade de recreio e lazer, ambiente físico (poluição, trânsito, clima), transporte. Um nível de autonomia diminuído, descrito em vários estudos como sendo uma das características desta população, pode-nos ajudar a compreender os valores mais baixos obtidos neste domínio.

Por outro lado, sabemos através dos dados de outras investigações que estes indivíduos pertencem a um grupo que tem os seus contactos sociais limitados em termos quantitativos, apesar de serem socialmente competentes ^[111].

O facto de o valor mais alto, encontrado nos grupos de PKU, estar relacionado com o domínio *físico*, é um indicador que a doença tem pouca interferência nos itens avaliados neste domínio, que são: dor e desconforto, energia e fadiga, a mobilidade, a actividade diária, a dependência de medicação ou tratamentos e a capacidade de trabalho. É frequente, estes indivíduos não relacionarem a fadiga e o esforço suplementar que fazem para executarem as tarefas, com a patologia; são, muitas vezes os pais e cuidadores, que na consulta referem que este aspecto pode estar relacionado com a PKU.

Um dado curioso prende-se com o facto de estes doentes não se sentirem limitados por medicamentos ou tratamentos. Na realidade, o seu tratamento é dietético, e em momento nenhum da sua vida lhes é dito que são dependentes de medicação, mas sim de uma alimentação especial, o que leva a que, este item, seja visto, quase de forma independente da PKU. No entanto, esta pode ser uma limitação da própria patologia, uma vez que é assintomática, naquilo que são os sintomas normais de dor e desconforto, levando a que os indivíduos relaxem a dieta sem que isso lhes traga sinais imediatos a nível físico.

Quando procuramos avaliar o efeito do QI nos dois questionários aplicados, vemos que, o questionário WHOQOL-Bref, está mais relacionado com o Domínio *Relações Sociais*, sendo que indivíduos com um QI mais baixo obtêm valores mais elevados nas relações sociais. Estes resultados estão em consonância com os resultados da Bateria de Socialização - BAS 3, na escala *Ansiedade Social e Timidez*.

Os indivíduos com valores de QI mais elevados, mantêm como valor mais baixo o da escala *Ambiente*, enquanto que, o valor mais alto se relaciona com o *Domínio Físico*, à semelhança do que se passa com a Qualidade do Controlo Dietético.

O QI deixa também revelar os seus efeitos em relação à Bateria de Socialização BAS-3. A escala da *Sinceridade* surge como sendo aquela em que os valores médios são menores, nos indivíduos com QI menores. Embora saibamos que esta escala é a que apresenta uma consistência interna mais fraca, pensamos que, nesta situação, a impulsividade cognitiva (característica descrita como fazendo parte do perfil dos indivíduos PKU com níveis de QI menores), seja uma condicionante, da capacidade de análise crítica das questões relacionadas com a sinceridade.

Importa referir que, enquanto o questionário WHOQOL-Bref é independente da inteligência, pois apenas requer por parte do participante capacidade de compreensão das questões, a Bateria de Socialização BAS-3 requer capacidade crítica e discernimento em questões mais abrangentes.

Na escala *Consideração pelos Outros*, verificam-se os valores médios mais elevados, tanto na relação com o Quociente Intelectual, como na relação com a Qualidade do Controlo Dietético. Estes dados podem ser interpretados, segundo a literatura e a nossa própria experiência, pelo grande respeito que estes jovens demonstram pelos seus semelhantes, especialmente por aqueles com quem têm uma relação de maior proximidade. Por outro lado, a relação afectiva de grande proximidade que o cumprimento deste tratamento implica, e o acompanhamento ao longo da vida por uma equipa multidisciplinar integrada (funcionando também como grupo de apoio social) faz com que estes indivíduos sejam “menos delinquentes” quando comparados com os seus pares [111].

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como principal objectivo verificar se existe relação entre a Qualidade do Controlo Dietético actual e a Qualidade de Vida em doentes com PKU. A amostra representa cerca de 70% da população com PKU seguida no CGM, no entanto as conclusões não devem ser generalizadas.

A caracterização sócio demográfica, por si só, já nos mostra dados objectivos relativos a QOL dos doentes com PKU, onde podemos verificar uma tendência para baixa escolaridade, necessidade de adaptações curriculares num número significativo de indivíduos, empregabilidade precária ou inexistente e tendência para se manterem dependentes da familiar nuclear.

Em face dos resultados obtidos neste estudo, não se pode concluir que exista uma relação directa entre a qualidade do controlo dietético e o conceito genérico de qualidade de vida avaliada pela percepção individual. Do total de 11 subescalas avaliadas pelos questionários aplicados, 5 domínios do WHOQOL-Bref e 6 escalas da BAS-3, em apenas duas, se obteve uma relação significativa.

Tendo em conta o questionário WHOQOL-Bref, apenas no *Domínio Geral* se verifica uma relação linear negativa com a Qualidade do controlo dietético, sendo este domínio avaliado por apenas uma questão. Na Bateria de Socialização BAS-3 verificou-se uma correlação com a escala de *Ansiedade Social* e a Qualidade do Controlo Dietético. Embora os domínios e as escalas dos questionários devam ser analisados separadamente, no cômputo geral não podemos tirar ilações significativas na relação entre estas variáveis.

Estes resultados podem dever-se a limitações do estudo, quer pelo tamanho reduzido da amostra, quer pelo tipo de instrumentos utilizados.

Quando avaliadas questões mais profundas de percepção de QOL, é importante ter presente os valores de QI dos indivíduos, mas principalmente, as componentes mais específicas ligadas à possibilidade de “deficiência escondida” (défices neuropsicológicos específicos), que numa primeira abordagem podem passar despercebidas, e até levar a interpretações erróneas dos resultados. O comprometimento da função executiva já referida, com a

consequente tendência para a impulsividade cognitiva, e um menor auto-controlo, dificilmente são avaliados em questionários de QOL genéricos. Embora se saiba que podem condicionar a adaptação dos indivíduos a diferentes contextos. A necessidade de existir um instrumento adaptado e validado para esta população, revela-se pertinente, uma vez que estes doentes são ainda muito jovens, as fchas etárias mais jovens são em maior número, e portanto, assistimos a um aumento natural de doentes.

A necessidade de monitorização continuada é essencial, quer ao nível metabólico, quer ao nível de funcionamento neuropsicológico e comportamental, exigindo a utilização de instrumentos de avaliação sensíveis à problemática específica desta população, pelas equipas multidisciplinares.

A QOL está a começar a ser estudada a nível internacional por diversos grupos de investigadores, e, parece-nos pertinente que, se reúnam ideias, unifiquem conceitos e esforços no sentido de ser criado um instrumento de avaliação da QOL, capaz de responder às várias questões que se levantam nesta população de características tão especiais.

Sugerimos, como estratégias de intervenção, a continuação da realização de actividades extra consulta de rotina, que promovam uma maior autonomia do doente, relativamente à dieta e ao modo de confecção e preparação de uma alimentação saudável, atractiva para a vista e agradável ao paladar. Conhecer, conviver e poder partilhar os seus sentimentos relativos à PKU com outros doentes que vivem a mesma realidade demonstra, também, ter carácter terapêutico e integrador.

Por outro lado, uma atitude positiva do terapeuta, seja ele médico, nutricionista, psicólogo, enfermeiro ou outro, em que seja dado reforço positivo constante em detrimento da habitual proibição (não podes... e a lista de proibidos é bem extensa), a existência hoje em dia, de maior variabilidade de alimentos com baixo teor em Phe, a comparticipação a 100% destes mesmos alimentos, as alternativas de mercado das misturas de a.a., vieram trazer alento e diversidade à alimentação destes doentes. Há 30 anos, a dieta era baseada em vegetais e fruta, farinha de mandioca e amido de milho. Os doentes avaliados

neste estudo têm sido os primeiros em tudo, os que abrem o caminho para aqueles que hoje nascem já com condições de tratamento bem melhoradas.

A chave do sucesso desta população reside num controlo metabólico e dietético continuado. A necessidade de se estudarem e avaliarem estes doentes, quer do ponto de vista clínico, metabólico, intelectual e neuropsicológico, só pode levar a uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos nesta patologia, que podem ser tão subtis a ponto de passarem despercebidos aos olhos menos sensíveis.

Uma das grandes vantagens do Centro de Genética Médica, quando comparado com outros centros nacionais ou mesmo internacionais, reside no facto de estar a acompanhar esta população desde o seu rastreio e ao longo de toda a sua vida.

No final dos anos 80, falava-se em liberalizar a dieta por volta dos 10 a 12 anos de idade, por se pensar que o QI global seria menos afectado por níveis mais elevados de Phe, a partir desta idade. No entanto, a avaliação de aspectos mais específicos de funcionamento neuropsicológico fez com que este centro mantivesse o tratamento dietético sem interrupções, mesmo em casos de HFA ligeira.

A vigilância efectuada e a proximidade dos doentes com a equipa multidisciplinar do CGM, permite que hoje se possa evoluir na investigação e encontrar estratégias de intervenção precoce, seja nos apoios que são dados na integração dos indivíduos no ensino pré-primário, nas escolas ou mesmo na sua adaptação a nível profissional, entre outros.

Uma nova fase se apresenta: estes jovens começam a entrar agora na vida adulta e outros problemas surgem associados à idade, tais como: a maternidade e o envelhecimento natural, que poderão trazer outras implicações no seu tratamento. Só com equipas multidisciplinares treinadas e capacitadas poderemos continuar a ajudar e a fazer com que estes indivíduos se distanciem cada vez mais da escuridão e do abismo do “atraso mental” e passem a ser cidadãos plenos de direitos e obrigações.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1 Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001;1667-724.
- 2 Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. *Acta Pediatr Port* 2007;38(1):44-54.
- 3 Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001:1667-1724.
- 4 Hanley WB. Adult phenylketonuria. *Am J Med* 2004;117:590-5.
- 5 Smith I, Lee P. The Hyperphenylalaninaemias. In: Fernandes J, Saudubray, J-M, van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2000;171-84.
- 6 Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;2:812-813.
- 7 Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 2000;105:89-103.
- 8 Fölling A. Excretion of phenylpyruvic acid in urine as a metabolic anomaly in connection with imbecility. *Nord Med Tidskr* 1934;8:1054-1059.
- 9 Garrod AE. *Inborn Errors of Metabolism*. Oxford University Press. Oxford (UK) 1909.
- 10 Penrose LS, Quastel JH. Metabolic Studies in Phenylketonuria. *Biochem J* 1937;31:266-274.
- 11 Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;82:514-515.
- 12 Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria [letter]. *JAMA* 1961;178(8):863.
- 13 Tada K, Yoshida T, Mochizuku K, Konno T, Nakagawa H, Yokoyama Y, Takada G, Arakawa T. Two sibling of hyperphenylalaninemia: suggestion to a genetic variant of phenylketonuria. *Tohoku J Exp Med* 1969;100:249-253.
- 14 Smith I. Atypical phenylketonuria accompanied by a severe progressive neurological illness unresponsive to dietary treatment. *Arch Dis Child* 1974;49:245.
- 15 Woo SL, Lidsky AS, Güttler F, Chandra T, Robson KJ. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 1983;306:151-155.
- 16 Tetrahydrobiopterin Home Page: <http://www.bh4.org>
- 17 Konecki DS, Lichter-Konecki U. The phenylketonuria locus: Current knowledge about alleles and mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in various populations. *Hum Genet* 1991;87:377-388.
- 18 Scriver CR. Soundings at the PKU locus. *Trends Genet.* 1986;2:251-252.
- 19 Scriver CR, Kaufman S, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. In Scriver CR, et al, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 1989:495-546.
- 20 Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuria child. *Acta Pediatr Scand* 1954;43:64-77.
- 21 Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-343.
- 22 Güttler F, Lou H. Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. En: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K (eds.). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag 1990:161-174.
- 23 Eisensmith RC, Woo SL. Gene therapy for phenylketonuria. *Acta Pediatr* 1994;Suppl

- 407:124-129.
- 24 Williamson ML, Koch R, Azen C, Chang C. Correlation of intelligence test result in treated phenylketonuric children. *Pediatrics* 1981;68:161.
 - 25 Koch R. Phenylketonuria. *Ann Rev Nutr* 1987;7:117-135.
 - 26 Kaufman S. Phenylketonuria: biochemical mechanisms. In: Agranoff BW, Aprison MH (eds). Plenum, New York. *Adv Neurochem* 1976;2:1-132.
 - 27 Scriver CR, Rosenberg LE. Amino Acid Metabolism and its Disorders. Philadelphia, WB Saunders, 1993:298.
 - 28 Treacy E, Pitt JJ, Seller K, Thompson GN, Ramus S, Cotton RG. *In vivo* disposal of phenylalanine in phenylketonuria: a study of two siblings. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:595-602.
 - 29 Rampini S, Vollman JA, Bosshard HR, Muller HR, Curtius HC. Aromatic acids in urine of healthy infants, persistent hyperphenylalaninemia, and phenylketonuria, before and after phenylalanine load. *Pediatr Res* 1974;8:704-709.
 - 30 Milstien S, Kaufman S. Studies on the phenylalanine hydroxylase system *in vivo*: an *in vivo* assay based on the liberation of deuterium or tritium into the body water from ring-labelled L-phenylalanine. *J Biol Chem* 1975;250:4782-4785.
 - 31 Güttler F. *The European PKU News* 2000;14, n° 1.
 - 32 Kaufman S, Fisher DB. Pterin-requiring aromatic amino acid hydroxylases. In: Hayaishi O (ed). *Molecular mechanisms of oxygen activation*. Academic, New York 1974:285-327.
 - 33 McKean CM. The effects of high phenylalanine concentrations on the serotonin and catecholamine metabolism in human brain. *Brain Res* 1972;47:469-476.
 - 34 Tong JH, Kaufman S. Tryptophan hydroxylase purification and some properties of the enzyme from rabbit hindbrain. *J Biol Chem* 1975;250:4152-4158.
 - 35 Dhondt JL. Phenylketonurie et Hyperphénylalaninémies. *Pediatric* 1984;660-677.
 - 36 Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. In: Sanjurjo P, Baldellu A (eds.). *Diagnóstico e tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias*. Madrid, Ed Ergon, 2001;195-206.
 - 37 Tada K, Narisawa K, Arai N, Ogasawara Y, Ishizawa S. A sibling case of hyperphenylalaninemia due to a deficiency of dihydropteridine reductase: biochemical and pathological findings. *Tohoku J Exp Med* 1980;132:123-131.
 - 38 Smith I. The hyperphenylalaninaemias. In: Lloyd JK, Scriver CR (eds). *Genetic and Metabolic disease*. Butterworths, London, pp 166-209. (Butterworth's International Medical Reviews, Pediatrics 5). 1995.
 - 39 Gaull GE, Tallan HH, Latja A, Rassin DK. *Pathogenesis of brain dysfunction*. Vol 3. Plenum, New York 1975:47-109.
 - 40 Nordyke EL, Roach MK. Effect of hyperphenylalaninemia on amino acid metabolism and compartmentation in neonatal rat brain. *Brain Res* 1974;67:479-488.
 - 41 Weglage J, Pietshy M, Funders B, Koch HG, Ullrich K. Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria-result of impaired lobe functions. *Eur J Pediatr* 1996;155:200-204.
 - 42 Hanley WB, Lee AW, Hanley AJ, Lehotay DC, Austin VJ et al. Hypotyrosinemia in PKU. *Mol Genet Metab* 1999;69:286-294.
 - 43 Van Spronsen FJ, Van Dijk T, Smith GPA. Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1996;64:916-921.
 - 44 Tam SY, Roth RH. Mesofrontal dopaminergic neurons: can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol* 1997;53:441-453.
 - 45 Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. *J*

- Pediatr* 1989;114:895-900.
- 46 Sierra C, Vilaseca MA, Moyano D, Brandi N, Campistol J, Lambruschini N, Cambra FJ, Deulofeu R, Mira A. Antioxidant status in hyperphenylalaninemia. *Clin Chim Acta* 1998;276:1-9.
 - 47 Artuch R, Vilaseca MA, Moreno J, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J. Decreased serum ubiquinone-10 concentration in PKU. *Am J Clin Nutr* 1999;70:892-895.
 - 48 Blau N, Bernegger C, Trefz FK. Tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia due to homozygous mutations in the phenylalanine hydroxylase gene (correspondence). *Eur J Pediatr*, 2003;162:196.
 - 49 National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972-982.
 - 50 Blau, N. Tetrahydrobiopterin control in Phenylketonuria (letters to the editor). *Genet Med* 2003;5:57-58.
 - 51 Magalhães J, Osório R. O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. *Jornal do Médico* 1984;cxv: 322-325.
 - 52 Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida MF, Carmona C, Martins E. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 Anos de Rastreio Nacional. *Arq Med* 1999;13:163-168.
 - 53 Vilarinho L, Marques JS, Vaz Osório R. Fenilcetonúria em Portugal. *Arq Med* 1994;8:401-404.
 - 54 Cabral A, Portela R, Tasso T, et al. Hiperfenilalaninemias Devidas a Deficiência de BH₄ (Hiperfenilalaninemias Malignas). *Rev Port Pediatr* 1991;22:197-201.
 - 55 Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry . *J Inherit Metab Dis*. Published online: 23 February 2010
 - 56 Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J. Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarrenais. *Acta Méd Port* 1992;5:131-134.
 - 57 Relatório de Actividades do Diagnóstico Precoce de 2009
 - 58 Jervis, GA. Phenylpyruvic oligophrenia. Introductory study of fifty cases of mental deficiency associated with excretion of phenylpyruvic acid. *Arch Neurol Psychiatry* 1937;38:944-963.
 - 59 Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303:1202-1208.
 - 60 Woo SLC. Prenatal diagnosis and carrier detection of classic phenylketonuria by gene analysis. *Pediatrics* 1984;74(3):412-23.
 - 61 Kwok SCM, Ledley FD, DiLella AG, Robson KJH, Woo SLC. Nucleotide sequence of a full-length complementary DNA clone and amino acid sequence of human phenylalanine hydroxylase. *Biochemistry* 1985;24:556-561.
 - 62 Lidsky AS, Robson KJH, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SLC. The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genet* 1984;36:527-533.
 - 63 Shedlovsky A, McDonald JD, Symula D, Dove WF. Mouse Models of Human Phenylketonuria. *Genetics* 1993;134:1205-1210.
 - 64 Fusetti F, Erlandsen H, Flatmark T, Stvens RC. Structure of Tetrameric Human Phenylalanine Hydroxylase and its Implications for Phenylketonuria. *J Biol Chem* 1998;273: 16962-16967.
 - 65 Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michielis L, Ullrich K, Hoffmann

- GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. A European Multicenter Study of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency: Classification of 105 Mutations and a General System for Genotype-Base Prediction of Metabolic Phenotype. *Am J Hum Genet* 1998;63:71-79.
- 66 Smith I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1994;407[suppl]:60-65.
 - 67 Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics* 1999;104:4-9.
 - 68 Scriver CR, Treacy EP. Is there a treatment for genetic disease? *Mol Genet Metab* 1999;68:93-102.
 - 69 Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, Chang TM, Scriver CR. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2339-2344.
 - 70 Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68:426-427.
 - 71 Weglage J, Pietsh M, Funders B, Koch HG, Ullrich K. Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1995;84:411-415.
 - 72 Ahning KK. Our Experience with PreKUnil Tablets. Winter 2002 issue of National PKU News: <http://www.pkunews.org>
 - 73 Liu J, Jia X, Zhang J, Xiang H, Hu W, Zhou Y. Study on a novel strategy to treatment of phenylketonuria, *Artif. Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2002;30:243-257.
 - 74 Longo et al, Conferência Anual da ESPKU – European Society for Phenylketonuria 2009, Turquia
 - 75 Blau N, Scriver CR. New approaches to treat PKU: How far are we?. *Mol Genet & Metab* 2004; 81: 1-2.
 - 76 Ding Z, Harding CO, Thöny B. State-of-the-art 2003 on PKU gene therapy. *Mol Genet & Metab* 2004;81:3-8.
 - 77 McDonald JD, Andriolo M, Cali F, Mirisola M, Puglisi-Allegra S, Romano V, Sarkissian CN, Smith CB. The Phenylketonuria mouse model: a meeting review. *Mol Genet Metab* 2002;76:256-261.
 - 78 News and Information about Phenylketonuria. International Group Meets to Consider Emerging Role of Tetrahydrobiopterin in PKU treatment; NATIONAL PKU News 2005; Volume17, Number 1
 - 79 Bélanger AQ, Garcia MJ, Castro M, Desvia LR, Pérez B, Ugarte M, Martínez MP. Spanish BH4 – responsive phenylalanine hydroxylase-deficient patients: Evolution of seven patients on long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005; 86:S61-S66
 - 80 Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S129-35.
 - 81 Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, Güttler F, Levy HL. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1559-63.
 - 82 MacDonald A, Lilburn M, Cochrane B, Davies P, Daly A, Asplin D et al. A new, low-volume protein substitute for teenagers and adults with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2004;27:127-35.
 - 83 MacDonald A, Daly A, Davies P, Asplin D, Hall SK, Rylance G et al. Protein substitutes for PKU: what's new? *J Inher Metab Dis* 2004;27:363-71.

- 84 Przyrembel H. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuria patients. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S130-1.
- 85 Monch E, Herrmann ME, Brosicke H, Schoffer A, Keller M. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S115-20.
- 86 Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S121-4.
- 87 Hendriksz CJ, Walter JH. Update on phenylketonuria. *Current Paediatrics* 2004;14:400-6.
- 88 Rose HJ, White F, Macdonald A, Rutherford PJ, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:395-400.
- 89 MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S136-41.
- 90 Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55-7.
- 91 Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S145-7.
- 92 Tavil B, Sivri HS, Coskun T, Gurgey A, Ozyurek E, Dursun A et al. Haematological findings in children with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:607-11.
- 93 Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H et al. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines. *Arch Pediatr* 2005;12:594-601.
- 94 Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P et al. Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:101-4.
- 95 Colome C, Artuch R, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca M. Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment? *Clin Biochem* 2001;34:373-6.
- 96 Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:56-64.
- 97 Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:257-61.
- 98 Giovannini M, Agostoni C, Biasucci G, Rottoli A, Luotti D, Trojan S et al. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl1:S132-5.
- 99 Desviat LR, Perez B, Garcia MJ, Martínez-Pardo M, Baldellou A, Arena J et al. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. *Eur J Hum Genet* 1997;5:196-202.
- 100 Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:1-11.
- 101 Krawczak M, Zschocke J. A role for overdominant selection in phenylketonuria? Evidence from molecular data. *Hum Mutat* 2003;21:394-7.
- 102 Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr* 2002;141:243-6.
- 103 Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. *Nutrition* 1998;14:105-15.
- 104 Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, MacCallum C. Age- and sexspecific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum

- proteins with the Behring LN Nephelometer. *Clin Chem* 1988;34:1618-21.
- 105 Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O. Reference distributions for the negative acute-phase proteins, albumin, transferrin, and transthyretin: a comparison of a large cohort to the world's literature. *J Clin Lab Anal* 1999;13:280-6.
 - 106 Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43.
 - 107 Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg* 2000;35:1035-9.
 - 108 Al-Qadreh A, Schulpis KH, Athanasopoulou H, Mengreli C, Skarpalezou A, Voskaki I. Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:1162-6.
 - 109 Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1999;88:1348-51.
 - 110 Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2005;28:845-54.
 - 111 Carmona C. Fenilcetonúria Clássica: Aspectos Psicológicos na Abordagem de uma Doença Crónica Universidade do Minho. Instituto de Educação e Psicologia 2006
 - 112 Weglage J., Funders B., Wilken B. (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.*, 151:522-525.
 - 113 Simone E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, Kamp G, Wendel U. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health and Quality of Life Outcomes* 2008;6(25):1-7
 - 114 Meneses RF, Ribeiro JP, Martins da Silva A. Revisão da literatura sobre avaliação da qualidade de vida (QDV) de adultos com epilepsia. I: Dificuldades na abordagem do tema. *Psicologia, Saúde & Doenças* 2002;3(1):61-88; II: Facilidades na abordagem do tema. *Psicologia, Saúde & Doenças* 2002;3(2):119-139.
 - 115 Michalos AC. Social indicators research and health-related quality of life research. *Social Indicators Research* 2004;65(1):27-46.
 - 116 Martins C. As necessidades dos familiares dos doentes oncológicos. *Enfermagem Oncológica* 2000;15 (4):19-24.
 - 117 Nordenfelt L. Concepts of health and their consequences for health care, *Theor Med* 1993 Dec;14(4)277-85 .
 - 118 Nucci N. Qualidade de Vida e Câncer: um estudo compreensivo. Tese de Doutorado em Psicologia, não publicada. Universidade de São Paulo 2003.
 - 119 Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2004;20(2):580-588-
 - 120 Ribeiro JLP. A importância da qualidade de vida para a psicologia da saúde. *Análise Psicológica* 1994;2-3(XII):179-191.
 - 121 Ribeiro JLP. Qualidade de vida e doença oncológica. In Dias, M.R. & Durá, E. (Eds.) *Territórios de Psicologia Oncológica*. Lisboa: Climepsi Editors 2002;75-98.
 - 122 Spitzer WO. State of Science 1986: quality of life and functional status as target variables for research. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40:465-471.
 - 123 Gough IR. Quality of Life as an outcome variable in oncology and surgery. *Journal of Surgery. Australian and New Zealand* 1994;64:227-235.
 - 124 Fagulha T, Duarte ME, Miranda MJ. A “qualidade de vida”: uma nova dimensão

- psicológica? *Psychologica* 2000;25:5-17.
- 125 Seidl EMF, Zannon CML. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cadernos saúde Pública* 2004;20(2):580-588.
 - 126 Aaronson NK et al. International quality of life assessments project. *Quality of Life Research*, 1992;1:349-351.
 - 127 Santos CSVB, Ribeiro JLP. A qualidade de vida do doente oncológico: revisão da bibliografia. *Referência* 2001;7:5-15.
 - 128 Hopkins A. How might measures of quality of life be useful to me as a clinician? In A. Hopkins (Ed.) *Measures may be put*. 1-12. London: Copyright. Royal College of Physicians of London. 1992.
 - 129 Read JL. The new era of quality of life assessment. In S.R. Walker & R.M. Rosser (Eds.), *Quality of Life Assessments: Key Issues in the 1990s*. United States and Canada: Kluwer Academic Publishers 1993;3-11.
 - 130 Osoba D. Measuring the effect of cancer on quality of life. In D. Osoba (Ed.), *Effect of Cancer on Quality of Life*. Florida: CRC Press, Inc 1991;25-40.
 - 131 Murphy B, Schofield H, Herrman H. The role of focus group discussions in the development of the WHOQOL: A study of contemporary Australian beliefs about quality of life. *Manuscrito nlio publicado*. Melbourne WHOQOL Field Study Centre 1999.
 - 132 Bowden A, Fox-Rushby JA. A systematic and critical review of the process of translation and adaptation of generic health-related quality of life measures in Africa, Asia 2003
 - 133 Fleck MPA. O projecto WHOQOL: Desenvolvimentos e aplicações. *Psiquiatria Clínica*, 2006;27(1):5-13.
 - 134 The WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *Int. J Ment. Health* 1994;23(3):24-56.
 - 135 Ribeiro JLP. *Introdução à Psicologia da Saúde*. 2005 Coimbra. Quarteto
 - 136 Kemmler G, Holzner B, Kopp M, Dunser M, Margreiter R, Greil R, SpemerrUnterweger B. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: The Functional Assessment of Cancer Therapy-General and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire hC30. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(9):2932-2940.
 - 137 Bottomley A. The Cancer patient and quality of life. *The Oncologist* 2002;7(2):120-125.
 - 138 Naughton MJ, Shumaker SA. The case for domains of function in quality of life assessment. *Quality of Life Research* 2003;12(1):73-80.
 - 139 Morita S, Kobayashi K, Eguchi K, Matsumoto T, Shibuya M, Yamaji Y, Sakamoto J, Ohashi Y. Influence of clinical parameters on quality of life during chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Application of a general linear model. *Journal of Clinical Oncology* 2003;33(9):470-476.
 - 140 Mason VL, Skevington SM, Osborn M. Development of a pain and discomfort module for use with the WHOQOL-100. *Quality of Life Research* 2004;13:1139-1152.
 - 141 Patrao L, Leal L. Abordagem do impacto psicossocial no adoecer da mama. *Psicologia, Saude & Doenças*; 2004;5(1):53-73.
 - 142 The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine* 1998;46 (12):1569-1585.
 - 143 Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984;10(3):124-7.
 - 144 Carr AJ, Higginson IJ. Measuring quality of life: Are quality of life measures patient centred? *BMJ* 2001;322:1357-1360.

- 145 Bowling A. What things are important in people's lives? A survey of the public's judgements to inform scales of health related quality of life. *Social Science & Medicine* 1995;41(10):1447-1462.
- 146 Heinemann AW. Functional status and quality-of-life measures. In R. G. Frank & T. R. Elliott (Eds.). *Handbook of Rehabilitation Psychology*. Washington, DC: American Psychological Association 2000;261-285.
- 147 Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *Journal of clinical Oncology* 1993;11:570-579.
- 148 Schipper H, Clinch J, MsMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index - Cancer: Development and validation. *Journal of Clinical Oncology* 1984;2:472-483.
- 149 Fairclough DL. *Design and analysis of quality of life studies in clinical trials*. New York: Chapman & Hall/CRC 2002.
- 150 Perez F, Fernandez G, Rivera E. Ageing in place: predictors of the residential satisfaction of the elderly. *Social Indicators Research* 2001;54:173-208.
- 151 Levine MN. Incorporation of quality of life assessment into clinical trials. In D. Osoba (Ed.). *Effect of Cancer on Quality of Life*. Florida: CRC 1991;105-111.
- 152 Till JE. Uses (and some possible abuses) of quality-of-life measures. In D. Osoba (Ed.). *Effect of Cancer on Quality of Life*. Florida: CRC Press, Inc 1991:137-154.
- 153 Michael M, Tannock IF. Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. *Canadian Medical Association Journal* 1998; 158(13):1727-1734.
- 154 Gotay CC, Korn EL, McCabe MS, Moore TD, Cheson BD. Quality of life assessment in cancer treatment protocols: Research issues in protocol development. *Journal of the National Cancer Institute* 1992;84:575-579.
- 155 Flanagan JC. A research approach to improving our quality of life. *American Psychologist*. Washington. ISSN 0003-066x February 1978;138-147.
- 156 Jalowiec A. Issues in using measures of quality of life. *Seminars in: Oncology Nursing* 1990;6(4):271-277.
- 157 Spilker B. *Quality of life assessments in clinical trials*. New York: Raven Press 1990.
- 158 Efklides A, Varsami M, Mitadi I, Economidis D. Health condition and quality of life in older adults: adaptation of QOLIE-89. *Social Indicators Research* 2006;76:35-53.
- 159 Heinonen H, Aro AR, Aalto AM, Uutela A. Is the evaluation of the global quality of life determined by emotional status? *Quality of Life Research* 2004;13:1347-1356.
- 160 Bonomi AE, Patrick DL, Bushnell DM, Martin M. Validation of the United States version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) instrument. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:1-12.
- 161 Williams JL. Ready, set, stop. Reflections on assessing quality of life and the WHOQOL-100 (U.S. version). *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:13-17.
- 162 Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Evaluation de la calidad de vida. *Salud Publica de Mexico* 2002;44(4):349-361.
- 163 Bernhard J, Lowy A, Mathys N, Herrmann R, Hurny C. Health related quality of life: A changing construct?. *Quality of Life Research* 2004;13:1187-1197.
- 164 Machado ACC. Variáveis psicológicas na doença asmática: um estudo à luz do modelo cognitivo-comportamental. *Dissertação de Mestrado não Publicada*. Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação, Universidade de Coimbra. 2003^a.
- 165 Schor EL. Children's Health and the Assessment of Health-Related Quality of Life. In Dennis Drotar (Ed.), *Measuring Health-Related Quality of Life in Children and*

- Adolescents: Implications for Research and Practice. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers 1998;25-38.
- 166 Dantas RAS, Sawada NO, Malerbo MB. Pesquisas sobre qualidade de vida: revisão da produção científica das universidades públicas do estado de S.Paulo. *Revista Latino-americana de Enfermagem* 2003;11(4):532-538.
 - 167 Han K, Lee P, Lee S, Park E. Factors influencing quality of life in people with chronic illness in Korea. *Journal of Nursing Scholarship* 2003;35(2):139-144.
 - 168 The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* 1995;41(10):1403-1409.
 - 169 Fleck MP, Leal O, Lousada S, Xavier M, Chachamovic E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Revista Brasileira de Psiquiatria* 1999a; 21(1):19-21.
 - 170 Serra AV, Canavarro MC, Simões MR, Pereira M, Gameiro S, Quartilho MJ, Rijo D, Carona C, Paredes T. Estudos psicométricos do instrumento de avaliação da Qualidade de Vida do Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-Bref) para Português de Portugal. *Psiquiatria Clínica* 2006;27(1):25-30.
 - 171 Rijo D, Canavarro MC, Pereira M, Simões M, Serra AV, Quartilho MJ, Carona C, Gameiro S, Paredes T. Especificidades da avaliação da Qualidade de Vida na população portuguesa: O processo de construção da faceta portuguesa do WHOQOL-100. *Psiquiatria Clínica* 2006;27(1):41-49.
 - 172 Canavarro MC, Simões MR, Serra AV, Pereira M, Rijo D, Quartilho M, Gameiro S, Paredes T, Carona C. WHOQOL-Bref Instrumento de avaliação da Qualidade de Vida do Organização Mundial de Saúde. *Avaliação Psicológica: Instrumentos Validados para a População Portuguesa* 2007;Vol III, 1ª edição
 - 173 Santos MCFF. Estudo de adaptação e validação da bateria de socialização-3 (bas-3) de Silva e Martorell (1989) com estudantes do Ensino Superior Politécnico: Avaliação Psicológica: formas e contextos. Braga: APPORT. Vol.4.
 - 174 Forman SG, Linney JA. Increasing the validity of self-report data in effectiveness trials. *NIDA. Res Monogr* 1991;107:235-47.
 - 175 Seiffge-Krenke I. Sibling relations between individuation and attachment: attempt at a conceptualization. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2001 Jul-Aug;50(6):421-39.
 - 176 Heisler AB, Friedman SB. Social and psychological considerations in chronic disease: with particular reference to the management of seizure disorders. *J Pediatr Psychol* 1981 Sep;6(3):239-50.
 - 177 Annette M. La Greca. Social Consequences of Pediatric Conditions: Fertile Area for Future Investigation and Intervention? *Journal of Pediatric Psychology* 1990;15(3):285-307.
 - 178 Achenbach TM, Howell CT, Quay HC, Conners CK. National survey of problems and competencies among four- to sixteen-year-olds: parents' reports for normative and clinical samples. *Monogr Soc Res Child Dev* 1991;56(3):1-131.
 - 179 Morgan SA, Jackson J. Psychological and social concomitants of sickle cell anemia in adolescents. *J Pediatr Psychol*. 1986;Sep;11(3):429-40.
 - 180 Daltroy LH, Larson MG, Eaton HM, Partridge AJ, Pless IB, Rogers MP, Liang MH. Psychosocial adjustment in juvenile arthritis. *J Pediatr Psychol* 1992 Jun;17(3):277-89.
 - 181 Kashani JH, Orvaschel H. Anxiety disorders in mid-adolescence: a community sample. *Am J Psychiatry*. 1988 Aug;145(8):960-4.
 - 182 Anderson VA, Anderson P, Northam E, Jacobs R, Mikiewicz O. Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychol*. 2002 Dec;8(4):231-40.

-
- 183 Burgard P., Bremer H., Burhrdel P. et al. Rationale for the german recommendations for phenilalanine level control in Phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1999;158:46-54.
- 184 Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. Eur. J. Pediatr., 2000;159 [Suppl 2]:S89-S93.
- 185 Silva Moreno F, Martorell Pallás MC, BAS-3, Bateria de Socialização (Auto-avaliação). Coleção Diagnóstico Psicológico, Série Personalizada. 2004 CEGOC-TEA, para adaptação portuguesa.
- 186 Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000;159:846-850.
- 187 Wechler D. The measurement of adult intelligence: Williams e Wilkins 1944
- 188 Rocha AM. WAIS-III Escala de Inteligência para Adultos - Terceira 2008 Edição: CEGOC – TEA, Lda
- 189 Maroco J. ANÁLISE ESTATÍSTICA com utilização do SPSS (3ª ed.) 2007 Lisboa: Edições Sílabo, Lda.
- 190 Gajreiro JN, Pestana MH. Análise de Dados para Ciências Sociais - A complementaridade do SPSS (4ª ed) 2005 Lisboa: Edições Sílabo, Lda.
- 191 Field A. Discovering Statistics using SPSS (2nd ed.) 2005 London: SAGE Publications Ltd.
- 192 Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities - A review. Molecular Genetics and Metabolism 2010:S64-S67.